

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Лигская Екатерина Владимировна

**Клинико-иммунологические аспекты диагностики и прогноза тяжести
течения внебольничной пневмонии у детей на основании оценки маркеров
адаптивного иммунитета и гипоксии**

3.1.21. Педиатрия

3.2.7. Иммунология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Еремеева Алина Владимировна

доктор медицинских наук, доцент,

член-корреспондент РАН

Кудлай Дмитрий Анатольевич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Внебольничная пневмония. Определение и классификация.....	14
1.2 Эпидемиология и этиология внебольничных пневмоний у детей	15
1.3 Диагностика внебольничных пневмоний	18
1.4 Лечение внебольничной пневмонии у детей.....	23
1.5 HIF-1 α как маркёр гипоксии при острых инфекциях нижних дыхательных путей у детей.....	27
1.6 Гипоксия как модулятор иммунного ответа.....	30
1.7 TREC и KREC как маркёры активации адаптивной иммунной системы при внебольничной пневмонии	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Дизайн исследования	35
2.2 Материалы исследования	39
2.2.1 Характеристика детей, вошедших в исследование.....	39
2.3 Методы исследования.....	41
2.3.1 Осмотр и сбор анамнеза	41
2.3.2 Лабораторные методы исследования	42
2.3.3 Инструментальные методы исследования.....	46
2.3.4 Объём выполненных работ	46
2.4 Методы статистической обработки данных	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1 Этиологическая структура, варианты течения и подходы к проведению терапии у детей с внебольничной пневмонией.....	50
3.2 Исследование уровня фактора, индуцируемого гипоксией-1 α у детей с внебольничной пневмонией и острыми респираторными инфекциями	66

3.3 Оценка уровня TREC и KREC у детей с внебольничной пневмонией и острыми респираторными инфекциями.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Согласно данным Исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease Study) внебольничная пневмония (ВП) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в детской популяции во всем мире, особенно среди детей раннего возраста [1].

При этом диагностика ВП у детей сопряжена с существенными трудностями. Клиническая картина часто неспецифична [2, 3]. Существующие подходы к диагностике варьируются в разных странах: от ориентированных исключительно на клинические признаки до требующих обязательного рентгенологического подтверждения диагноза [4, 5].

В связи с этим, сохраняется потребность в поиске и валидации новых, объективных лабораторных маркеров для оценки и прогнозирования тяжести течения ВП, и этиологической диагностики.

Наиболее частым прогностически неблагоприятным проявлением пневмонии у детей является гипоксия [6, 7]. Роль центрального звена в клеточном ответе на гипоксию играет фактор, индуцируемый гипоксией–1-альфа (HIF-1 α) [8, 9]. Поскольку экспрессия HIF-1 α напрямую связана с обеспечением тканей кислородом, можно предположить, что его уровень в сыворотке крови коррелирует с тяжестью тканевой гипоксии.

Тяжесть течения инфекционных заболеваний, в том числе ВП, в значительной степени определяется активностью и адекватностью иммунного ответа. Ключевыми факторами адаптивной иммунной системы являются Т- и В-лимфоциты [10].

Процесс образования Т- и В-клеточных рецепторов (TCR и BCR, соответственно) сопровождается образованием кольцевых элементов ДНК - TREC (T-cell Receptor Excision Circle) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision

Circle). Поскольку TREC и KREC не способны к репликации, они отражают активность лимфопоэза [11, 12].

Проведённое комплексное исследование является высоко актуальным в свете современных эпидемиологических, диагностических трудностей и отсутствия консенсуса относительно подходов к лечению ВП у детей.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что ВП является одним из наиболее частых тяжёлых заболеваний в педиатрической практике, её диагностика вызывает трудности. Клинические симптомы ВП у детей недостаточно специфичны, степень их выраженности зависит от множества факторов и изменяется во времени [3, 13]. Широко применяемые в клинической практике лабораторные маркёры недостаточно надёжны [14, 15].

Гипоксия является одним из основных факторов, определяющих тяжесть течения ВП у детей. HIF-1 α выступает одним из центральных регуляторов клеточной адаптации к недостатку обеспечения кислородом. В литературе имеется достаточно много данных, относительно уровня HIF-1 α в сыворотке крови при различных заболеваниях у взрослых [16–18]. Исследования данного показателя в детской популяции немногочисленны. Имеются единичные исследования уровня HIF-1 α в сыворотке крови у детей с нарушениями психического развития [19–21]. В одном исследовании, посвящённом оценке уровня HIF-1 α у детей с гипертрофией аденоидов, было показано повышение уровня HIF-1 α в группе исследования по сравнению со здоровыми детьми [22]. Уровень HIF-1 α у детей с острыми респираторными инфекциями (ОРИ) и ВП, по имеющимся у нас данным, ранее не изучался.

Исследование TREC и KREC для оценки функции костного мозга и тимуса используется в программах неонатального скрининга на первичные иммунодефициты [23, 24]. Литературные данные показывают возможность использования этой диагностической платформы для оценки состояния и

активности лимфоцитарного звена иммунной системы в других клинических ситуациях [25–27]. Имеются единичные исследования, посвящённые изучению уровней TREC и KREC при ВП у взрослых [28, 29]. Однако вопросы прогностической значимости концентраций TREC и KREC при острых инфекциях, в том числе ВП, у детей остаются малоизученными.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: Оптимизировать клинико-иммунологические подходы к диагностике и прогнозированию тяжести течения внебольничной пневмонии у детей на основании оценки маркёров адаптивного иммунитета и гипоксии.

Задачи исследования:

1. Проанализировать этиологическую структуру, варианты течения и подходы к проведению терапии у детей с внебольничной пневмонией, госпитализированных в стационар.
2. Изучить уровень фактора, индуцируемого гипоксией-1 α в сыворотке крови у детей с внебольничной пневмонией и острыми респираторными инфекциями.
3. Оценить уровни TREC и KREC, как маркёров активности адаптивного иммунного ответа, и определить их роль в прогнозировании течения внебольничной пневмонии у детей.
4. Разработать алгоритм для формирования группы детей с внебольничной пневмонией, требующей стационарного лечения, нуждающихся в оценке активности адаптивного иммунного ответа с помощью определения концентрации уровней TREC и KREC, для прогнозирования тяжести течения.

Научная новизна

В рамках настоящего исследования проанализирована этиологическая структура, варианты течения и применяемые в настоящее время подходы к

проведению терапии у детей с ВП на стационарном этапе лечения. Определены клинические факторы, указывающие на вероятность микоплазменной этиологии ВП в период эпидемиологического подъёма заболеваемости.

Впервые в педиатрической практике изучен уровень HIF-1 α в сыворотке крови у детей с ОРИ, в том числе ВП. Была выявлена взаимосвязь данного показателя с уровнем поражения дыхательных путей. Продемонстрировано влияние наличия бронхообструктивного синдрома (БОС) на уровень HIF-1 α , при отсутствии существенной связи с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности (ДН). Полученные результаты обосновывают перспективу изучения HIF-1 α в качестве лабораторного маркера тканевой гипоксии у детей.

Впервые дана оценка уровней TREC и KREC в сухих пятнах крови как маркёров активности адаптивного иммунного ответа у детей с ОРИ. Определена роль TREC и KREC в прогнозировании тяжести течения ВП у детей. Разработан алгоритм выделения среди детей, госпитализированных по поводу ВП, пациентов, у которых определение концентрации TREC и KREC наиболее целесообразно.

По результатам проведённой работы предложен алгоритм комплексного подхода к прогнозированию тяжести течения ВП у детей на основании синтеза клинико-лабораторных данных и оценки активности адаптивного иммунитета (TREC, KREC) для выбора оптимальной диагностической и терапевтической тактики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что в условиях эпидемиологического подъёма заболеваемости ВП, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* среди детей, данная этиология пневмонии наиболее вероятна у детей 6 лет и старше, без фоновой патологии и сопутствующих заболеваний ЛОР-органов, при остром развитии заболевания с фебрильной лихорадкой и кашлем без предшествующих катаральных проявлений, с нормальными показателями лейкоцитарной формулы и умеренным повышением уровня С-реактивного белка (СРБ).

У детей с ВП, госпитализированных в стационар и получающих в качестве стартовой терапии макролиды в комбинации с бета-лактамами в связи с подозрением на микоплазменную этиологию заболевания обоснована возможность отмены второго антибактериального препарата в случае этиологической верификации диагноза.

Установлено, что исследование уровня HIF-1 α у детей с ВП на текущий момент не целесообразно в связи с недостаточной изученностью данного маркера. В настоящий момент с целью оценки наличия и степени гипоксии рационально ориентироваться на наличие клинических признаков ДН.

Установлено, что определение концентрации TREC и KREC в периферической крови для оценки активности адаптивного иммунного ответа наиболее целесообразно у детей до 5 лет, госпитализированных по поводу ВП, у которых выявлено наличие лейкоцитоза, нейтрофилёза, повышения СРБ более 20 мг/л, или присутствуют другие признаки тяжёлого течения заболевания. Определены уровни TREC и KREC, свидетельствующие о повышенном риске тяжёлого течения ВП у детей до 5 лет.

Разработан алгоритм комплексного подхода к прогнозированию тяжести течения ВП с использованием TREC и KREC в качестве маркеров активности адаптивного иммунного ответа для выбора оптимальной терапевтической тактики.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на базе инфекционных и педиатрических отделений ГБУЗ «ДГКБ №9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ» (главный врач - к.м.н. Афуков И.И.) в период с 2023 по 2025 год. Дизайн исследования соответствовал принципам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «ДГКБ №9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ» (протокол №55 от 11.07.2023 с поправками от 25.04.2025 и 25.11.2025) и локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет) (протокол №24-25 от 27.11.2025 г.). Исследование состояло из ретроспективной и проспективной частей. В рамках ретроспективной части проводилось наблюдательное, когортное исследование, заключавшееся в изучении медицинской документации 5568 детей, госпитализированных с ВП с последующим детальным анализом 620 историй болезни, отобранных методом случайной выборки. Проспективная часть исследования подразумевала проведение наблюдательного когортного исследования и состояла из двух этапов. На первом этапе исследования проводилось определение уровня HIF-1 α в сыворотке крови у 143 детей, госпитализированных по поводу ОРИ. На втором этапе проспективной части выполнялось исследование концентрации TREC и KREC в сухих пятнах крови у 180 детей госпитализированных по поводу ОРИ и 89 детей, госпитализированных планово без признаков воспалительных заболеваний (группа контроля). Выборки пациентов между этапами исследования не пересекались. Использовались клинико-anamнестические, лабораторные, инструментальные и специальные (ИФА для определения HIF-1 α , количественный ПЦР для определения TREC и KREC) методы исследования.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах исследования, включая обзор научной литературы, обоснование актуальности, формулировку целей и задач, выбор методологических подходов, планирование и техническую подготовку исследования. Автор самостоятельно осуществлял отбор медицинской документации на ретроспективном и набор пациентов на проспективном этапе исследования. Диссертант лично участвовал в обследовании участников исследования и сборе биологического материала для лабораторных исследований. На основании полученных в ходе исследования материалов автор сформировал базу данных, провёл статистическую обработку, анализ и обобщение результатов, сформулировал выводы и практические рекомендации. Автор лично оформил

текст диссертации и автореферата, представил результаты на конференциях, осуществлял подготовку публикаций по теме диссертации.

Положения, выносимые на защиту

1. В условиях эпидемиологического подъёма заболеваемости внебольничной пневмонией, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, к ведущим факторам, позволяющим предположить данную этиологию пневмонии у детей, в первые сутки госпитализации, относится острое начало заболевания без предшествующих катаральных явлений, на фоне нормальных показателей лейкоцитарной формулы и умеренного повышения уровня С-реактивного белка до 30 мг/л у детей младшего и старшего школьного возраста без сопутствующей хронической неврологической патологии.

2. Высокий уровень фактора, индуцируемого гипоксией – 1 альфа (HIF-1 α) в сыворотке крови у детей с внебольничной пневмонией и другими острыми респираторными инфекциями тесно связан с поражением нижних дыхательных путей и наличием бронхообструктивного синдрома, что позволяет рассматривать его как возможный лабораторный маркёр тканевой гипоксии, в том числе предшествующей развитию клинических признаков дыхательной недостаточности.

3. У детей с внебольничной пневмонией и другими острыми респираторными инфекциями уровни TREC (T-cell Receptor Excision Circle – эксцизионное кольцо Т-клеточного рецептора) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle – рекомбинационное кольцо каппа-делеционного элемента) значимо ниже, чем у здоровых сверстников. Снижение уровня TREC менее 159 копий/10⁵ лейкоцитов у пациентов от 1 до 5 лет с внебольничной пневмонией ассоциировано с дыхательной недостаточностью, высоким уровнем С-реактивного белка и увеличением длительности госпитализации.

4. Использование алгоритма, разработанного на основании выявленных взаимосвязей между уровнями TREC, KREC и тяжестью течения внебольничной

пневмонии, позволяет формировать группы детей, нуждающихся в оценке активности адаптивного иммунного ответа, выявлять пациентов группы высокого риска и оптимизировать терапевтическую тактику у данных пациентов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует Паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, направлениям исследований пунктов 1, 3: пункт 1 «Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста»; пункт 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности». Диссертационная работа соответствует также Паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология, направлениям исследований пунктов 2, 6: пункт 2 «Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии»; пункт 6 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, определяется рациональным дизайном исследования, достаточным

объемом клинических наблюдений и лабораторных исследований, использованием современных методов исследования, обоснованным применением методов статистической обработки результатов. Выводы логически вытекают из результатов проведенных исследований и научно аргументированы.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на IX Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети - будущее страны» (г. Санкт-Петербург, 2025 г.), XXVI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2025 г.), V Научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Сперанские чтения 2025» (г. Москва, 2025 г.), Научно-практической конференция молодых ученых и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора «Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных болезней - 2025» (г. Москва, 2025 г.), Шестой Научно-практической конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Виртуоз педиатрии» (г. Москва, 2025 г.), III Сеченовском международном форуме материнства и детства, (г. Москва, 2026 г.), Седьмой Научно-практической конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Виртуоз педиатрии» (г. Москва, 2026 г.).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, Chemical Abstracts, 3 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на 138 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов, методов

исследования и характеристику пациентов, результаты собственных исследований, заключение с обсуждением результатов, выводы и практические рекомендации. Диссертация содержит 22 таблицы и проиллюстрирована 15 рисунками. Список литературы включает 162 источника, из них 18 отечественных и 144 зарубежных.

Внедрение результатов исследования

Положения, сформированные по результатам научно-исследовательской работы, внедрены в клиническую практику инфекционных отделений ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач, к.м.н., И.И. Афуков).

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс на кафедре педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Внебольничная пневмония. Определение и классификация

Острые инфекционные заболевания органов дыхания стабильно занимают одну из лидирующих позиций в структуре заболеваемости детского населения как во всём мире, так и на территории Российской Федерации [14, 30, 31, 32]. Традиционно острые инфекционные заболевания органов дыхания принято разделять по уровню поражения на острые инфекции верхних и нижних дыхательных путей. К последним относятся пневмония, бронхиолит и острый бронхит. Среди всех острых инфекционных заболеваний органов дыхания у детей наиболее тяжёлым течением, высокой потребностью в госпитализации и смертностью характеризуется пневмония [31, 32].

Пневмония – это острое полиэтиологическое инфекционное заболевание, характеризующееся поражением легких дистальнее терминальных бронхиол с внутриальвеолярной экссудацией, что проявляется выраженной в различной степени интоксикацией, дыхательной недостаточностью, симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель, локальные аускультативные изменения) при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки [31]. Помимо альвеол при пневмонии в патологический процесс могут вовлекаться также плевра, бронхи и интерстициальная ткань лёгких (что особенно характерно для пневмоний вирусной этиологии).

По степени тяжести, согласно классификации ВОЗ, принятой на сегодняшний день в большинстве стран, выделяют нетяжёлую и тяжёлую пневмонию. Критериями тяжести пневмонии являются выраженность дыхательной недостаточности и наличия общих признаков тяжести заболевания. Тяжёлой считается пневмония, сопровождающаяся развитием дыхательной недостаточности II и более степени (одышка, центральный цианоз, снижение сатурации кислорода ниже 90%) и общими признаками тяжёлого заболевания:

нарушение сознания, судороги, неспособность или отказ пить и принимать пищу, многократная рвота, стридор [4, 5, 31].

Помимо классификации по степени тяжести, наибольшее значение для принятия клинических решений имеет классификация пневмоний по условиям возникновения. Выделяют внебольничную пневмонию - развивающуюся вне стационара или выявляемую в первые 48 часов от момента госпитализации, либо спустя 48 часов после выписки из стационара. И нозокомиальную (внутрибольничную, госпитальную) пневмонию - развивающуюся через 48 и более часов от момента поступления в стационар, либо в первые 48 часов после выписки. Отдельно выделяют также пневмонии новорожденных (возникающие у детей в первые 28 суток жизни), пневмония у пациентов с иммунодефицитными состояниями, аспирационные пневмонии [31]. Условия возникновения пневмонии тесно связаны с определённым спектром возбудителей, что, в свою очередь, определяет тактику лечения.

Хотя большинство детей с внебольничной пневмонией выздоравливают, у некоторых из них развиваются местные (легочные) или системные осложнения. Большинство смертельных случаев происходит в странах с ограниченными ресурсами и может быть предотвращено [5].

В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении этиологии и факторов риска развития пневмонии, а также в разработке стандартов диагностики, лечения и способов профилактики. Эти достижения привели с одной стороны, к снижению смертности от пневмоний среди детей, с другой - к изменениям в этиологической и эпидемиологической структуре заболевания [31, 33].

1.2 Эпидемиология и этиология внебольничных пневмоний у детей

По данным последнего Исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease Study) за 2021 год общемировая смертность от инфекций нижних дыхательных путей (пневмония и бронхолит) не ассоциированных с

COVID-19 среди детей до 5 лет составила 76.2 [61.7-92.9] на 100 000 человек и была второй по величине среди всех возрастных групп, уступая только группе людей старше 70 лет. Глобальная заболеваемость в этой возрастной группе составляла 5750 эпизодов (5090-6540) на 100 000, что было ниже, чем в группе людей старше 50 лет, но выше, чем во всех остальных возрастных группах [34–36].

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в 2023 в Российской Федерации отмечался рост заболеваемости внебольничными пневмониями среди детского населения. В этиологическую структуру лабораторно подтвержденных случаев внебольничных пневмоний в 2023 году наибольший вклад вносили пневмонии, вызванные бактериальными агентами [36]. В 2024 году в Российской Федерации заболеваемость внебольничными пневмониями продолжала расти преимущественно за счет увеличения заболеваемости детского населения [37].

Этиологическая структура внебольничных пневмоний у детей различается в зависимости от возраста и региона проведения исследования [1, 15, 38–40]. Существенное влияние на неё оказывает также наличие и охват вакцинацией, в первую очередь, против пневмококковой инфекции, а также набор серотипов *Streptococcus pneumoniae*, входящих в используемую вакцину [41–44]. Стоит отметить, что интеграция данных, полученных в исследования, проводимых в разных странах, вызывает определённые затруднения ввиду различия в подходах к диагностике внебольничных пневмоний и стандартов этиологической диагностики [2, 3, 13].

В качестве возбудителей внебольничных пневмоний у детей наиболее часто выступают бактерии и вирусы, редко - грибы и простейшие. Считается, что вирусы играют наибольшее значение в этиологии пневмоний у детей до 5 лет. В более старшем возрасте роль вирусных инфекций в этиологической структуре пневмоний снижается [31, 41]. К наиболее часто выявляемым при внебольничных пневмониях вирусным агентам относятся респираторно-синцитиальный вирус и риновирус. По данным исследований, существенную роль в возникновении

пневмоний играют также вирусы гриппа, парагриппа, метапневмовирус, бокавирус и аденовирусы [38–40, 45–48].

Среди типичных бактериальных возбудителей наиболее значимым во всех возрастных групп является *Streptococcus pneumoniae*. Он остаётся таковым даже в странах с хорошим охватом вакцинацией против данного возбудителя. Исследования показывают, что вакцинация против *Streptococcus pneumoniae* приводит к снижению числа бактериальных пневмоний в целом, смене серотипового состава возбудителя и уменьшению циркуляции штаммов, резистентных к антибиотикам, но не к полному его исчезновению из этиологической структуры внебольничных пневмоний [39, 46, 49, 50].

Другим частым бактериальным возбудителем пневмонии у детей является *Haemophilus influenzae*, однако её доля в этиологии внебольничных пневмоний у детей существенно зависит от наличия и охвата вакцинации против гемофильной инфекции [39, 51].

Нередко при внебольничной пневмонии у детей выявляется ко-инфекция вирусными и бактериальными агентами. Однако роль таких ассоциаций изучена недостаточно [39, 46, 52].

У детей школьного и подросткового возраста существенную роль в этиологии внебольничных пневмоний играют атипичные бактериальные возбудители - прежде всего, *Mycoplasma pneumoniae* [45, 46, 52]. В 2023 в Российской Федерации в этиологической структуре лабораторно подтвержденных случаев внебольничных пневмоний существенно возросла доля пневмоний, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*. *Mycoplasma pneumoniae* также являлась самым частым возбудителем в случаях групповой заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей. Такая динамика объяснялась, в том числе, очередным циклическим подъемом заболеваемости внебольничной пневмонией, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* [36, 37].

Идентификация пневмоний, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, имеет большое клиническое значение, так как они требуют иной терапевтической тактики, чем пневмонии, вызванные типичными бактериальными возбудителями.

С эпидемиологической точки зрения для пневмоний, вызванных *M. pneumoniae* характерна многолетняя динамика в виде подъёмов заболеваемости, возникающих каждые 3-5 лет и, вероятно, связанных с ослаблением коллективного иммунитета [53–55]. Ещё одной характерной особенностью является способность *Mycoplasma pneumoniae* вызывать групповые вспышки пневмонии, особенно в организованных коллективах, чего как правило не встречается при пневмониях другой этиологии [34, 36, 37, 56].

Для пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* характерно острое начало, длительной лихорадкой, не сопровождающаяся выраженной интоксикацией, упорный сухой или малопродуктивный кашель, локальные влажные мелкопузырчатые хрипы [34, 56]. Микоплазменная пневмония обычно протекает относительно легко, такие пациенты часто могут получать лечение амбулаторно. Тем не менее, в некоторых случаях возможно тяжёлое течение заболевания, при котором требуется госпитализация, в том числе в отделения реанимации и интенсивной терапии. Доля случаев тяжёлого течения внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* различается по годам и в зависимости от региона [57, 58]. В последнее десятилетие увеличилось количество сообщений о росте числа случаев тяжёлой пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* [57, 59]. При этом большинство работ, посвящённых этой теме выполнено в Китае, где, одновременно с этим, особенно остро стоит проблема резистентности *Mycoplasma pneumoniae* к макролидам. Это может указывать на потенциальную взаимосвязь между этими явлениями.

1.3 Диагностика внебольничных пневмоний

Диагностика внебольничных пневмоний у детей может представлять определённые затруднения. Клинические признаки внебольничной пневмонии, такие как: лихорадка, вялость, головная боль, кашель, одышка, шумное дыхание, боль в груди или животе, рвота - могут быть схожи с другими распространенными педиатрическими заболеваниями и проявляться в разных сочетаниях в

зависимости от стадии патологического процесса. Результаты физикального обследования: тахипноэ, тахикардия, признаки дыхательной недостаточности, выявляемые аускультативно хрипы - также недостаточно специфичны, степень их выраженности может варьироваться и зависит от множества факторов [3, 31].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) исторически выделяет наличие локальных хрипов и тахипноэ, как ключевые критерии внебольничной пневмонии [5]. Преимуществом данного подхода является то, что он опирается на простые клинические признаки, отдавая приоритет чувствительности над специфичностью, что позволяет не пропустить случаи заболевания, когда поздний диагноз может повлечь за собой неблагоприятные последствия. Однако он может приводить к гипердиагностике и наиболее актуален для ситуаций, когда ресурсы системы здравоохранения ограничены (преимущественно, страны с низким уровнем экономического развития). В развитых странах обычно имеется более широкий доступ к лучевым методам диагностики (рентгенография, компьютерная томография), которые могут быть использованы в качестве вспомогательных методов в диагностике внебольничных пневмоний.

Подходы к диагностике внебольничных пневмоний у детей в разных странах различны. Так, Общество детских инфекционных болезней (PIDS - Pediatric Infectious Diseases Society) и Американское общество инфекционных болезней (IDSA - Infectious Diseases Society of America) в своих совместных рекомендациях определяют внебольничную пневмонию, как наличие признаков и симптомов пневмонии у ранее здорового ребенка, вызванное инфекцией, полученной вне стационара. Они не рекомендуют рутинное проведение рентгенографии органов грудной клетки детям, получающим лечение амбулаторно [60]. Сходной позиции придерживается Британское торакальное общество и Индийская академия педиатрии [61, 62]. Такой подход может приводить к гипердиагностике вирусных пневмоний за счёт включения в данную категорию бронхиолитов [3, 31, 34]. Рекомендации национальных обществ ряда европейских стран, подчеркивают предпочтительность постановки диагноза у амбулаторных пациентов на основании характерной клинической картины без

применения рентгенографии, однако подразумевают более широкие показания для её проведения и оставляют больше возможностей для принятия решений в зависимости от клинической ситуации [63–66]. Рекомендации педиатрического общества Китайской медицинской ассоциации включают более широкие показания для применения лучевых методов исследования [67]. Стоит отметить, что все вышеобозначенные рекомендации подразумевают обязательное применение методов лучевой диагностики для детей, госпитализированных в стационар и имеющих признаки среднетяжёлого и тяжёлого течения заболевания.

В России принят более строгий подход к разделению пневмонии и других инфекций нижних дыхательных путей, подразумевающий необходимость обнаружения инфильтративных изменений в лёгких для постановки диагноза [4]. Однако даже такой подход не может полностью исключить случаи гипердиагностики пневмонии ввиду наличия возможности различной интерпретации рентгенограмм, связанной с неудовлетворительной укладкой, дыхательными артефактами и квалификацией интерпретирующего специалиста [3, 68–70].

В последние годы появляется всё больше исследований, рассматривающих УЗИ лёгких как альтернативу рентгенографии при диагностике внебольничных пневмоний у детей. По данным проведённых мета-анализов, данный метод не уступает рентгенографии по чувствительности и специфичности. Преимуществом УЗИ лёгких является также отсутствие лучевой нагрузки [71–73]. Однако для внедрения данной методики требуется дополнительное обучение врачей, и на текущий момент этот метод не получил широкого распространения. В настоящее время наибольшее значение УЗИ лёгких при пневмонии имеет в качестве метода диагностики лёгочных (абсцесс легкого, некротизирующая пневмония) и плевральных (синпневмонический и метапневмонический, эмпиема плевры, пиопневмоторакс) осложнений [74, 75].

Стоит отметить сложности, связанные с микробиологической идентификацией возбудителей внебольничных пневмоний у детей. Получение материала из нижних дыхательных путей вызывает сложности, особенно у детей

раннего возраста, в связи с невозможностью сбора спонтанно отделяемой мокроты даже при её наличии [30]. Метод индукции продукции мокроты при помощи ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия через небулайзер с последующей перкуссией грудной клетки потенциально может расширить возможности для микробиологической диагностики. Однако применение этой методики может осложняться развитием бронхоспазма, в связи с чем требуется премедикация с помощью ингаляционных бета-агонистов [76, 77]. Кроме того, данный метод не исключает возможности контаминации микрофлорой из верхних дыхательных путей, а корреляция с результатами исследования бронхоальвеолярного лаважа, по данным исследований, неодинакова для различных патогенов [30, 78].

Микробиологическое исследование образцов, полученных из верхних дыхательных путей считается на сегодняшний день нецелесообразным в связи с низкой корреляцией с образцами из нижних дыхательных путей и высокой частотой колонизации *Streptococcus pneumoniae* верхних дыхательных путей у детей [79–82].

Роль бактериологического исследования крови в диагностике внебольничной пневмонии у детей ограничена в связи с низкой частотой выявления бактериемии, что обусловлено локализацией процесса в лёгочной паренхиме и ранним применением системных антибиотиков [83–85].

Анализ на выявление антигена *Streptococcus pneumoniae* в моче обладает высокой чувствительностью, однако специфичность его ограничена ввиду существенной доли ложноположительных результатов, связанных с колонизацией верхних дыхательных путей у детей [15, 86].

Молекулярные методы, основанные на идентификации нуклеиновых кислот, произвели революцию в диагностике острых респираторных инфекций, сделав возможным быстрое и точное выявление маркёров как вирусных, так и бактериальных патогенов в различных видах биологического материала. Широкое применение в диагностике респираторных инфекций получило применение ПЦР отделяемого и мазков из верхних дыхательных путей, благодаря доступности

материала, высокой скорости, чувствительности и возможности количественного анализа. Метод мультиплексной ПЦР позволяет одновременно выявлять большое количество возбудителей, не требуя отбора множества проб и дополнительного времени. Однако стоит отметить, что мультиплексная ПЦР является дорогостоящей технологией, и спектр выявляемых возбудителей может существенно отличаться в разных наборах, что осложняет стандартизацию. Кроме того, клиническое значение выявления различных вирусов в образцах из верхних дыхательных путей во многих случаях остаётся не до конца ясным. Данный метод не позволяет установить, является ли выявленный агент клинически значимым. Сложности возникают и при выявлении нескольких возбудителей в одной пробе: в некоторых исследованиях количество возбудителей у одного ребёнка доходило до 3-4 [15, 30].

Среди бактериальных патогенов, наибольшее распространение применение ПЦР на сегодняшний день получило для выявления атипичных возбудителей, таких как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, и *Legionella pneumophila*. Это связано с высокой сложностью применения бактериологических методов в отношении атипичных возбудителей. Золотым стандартом этиологического подтверждения случаев пневмонии, вызванной атипичными возбудителями, считается определение уровня специфических IgM в парных сыворотках, отобранных с интервалом не менее 14 дней. Однако такая методика требует повторного забора крови у выздоравливающих пациентов, что ограничивает возможности её применения, а также ценность для принятия клинических решений. Однократное исследование уровня специфических IgM в остром периоде может приводить к большому количеству как ложноположительных (связанных с длительной циркуляцией специфических IgM в крови), так и ложноотрицательных (у детей первого года жизни и при реинфицировании) результатов. Преимуществом ПЦР является его чувствительность и возможность получения результатов в короткие сроки [87]. Однако, в случае с *Mycoplasma pneumoniae*, имеются исследования, демонстрирующие возможность выявления положительных результатов ПЦР в

том числе у детей, не имеющих симптомов респираторного заболевания. Это указывает на необходимость интерпретации результатов молекулярной диагностики в контексте клинической картины заболевания [88].

1.4 Лечение внебольничной пневмонии у детей

Условия лечения внебольничной пневмонии зависят от возраста, тяжести состояния ребёнка, наличия сопутствующих заболеваний и осложнений, особенностей возбудителя и социальных факторов. Дети старше 6 месяцев с нетяжёлой пневмонией, без дыхательной недостаточности или с дыхательной недостаточностью I степени, без признаков развития жизнеугрожающих состояний и осложнений, не имеющие тяжёлых фоновых заболеваний и проживающие в благополучных социальных условиях могут получать лечение амбулаторно. Дети с тяжёлым течением пневмонии нуждаются в госпитализации в стационар. Дети с нарушениями сознания, нуждающиеся в искусственной вентиляции лёгких (в том числе неинвазивной), кардиотонической поддержке, имеющие признаки респираторного дистресс-синдрома, острую почечную недостаточность, угрозу развития ДВС-синдрома нуждаются в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии [5, 31, 34].

Часть внебольничных пневмоний у детей имеет вирусную этиологию. Однако достоверно отличить вирусные пневмонии от бактериальных и вызванных смешанной инфекцией клинически и с помощью имеющихся на сегодняшний момент методов лабораторной и инструментальной диагностики не представляется возможным. При этом несвоевременное назначение лечения при бактериальной пневмонии может привести к ухудшению состояния и развитию осложнений [89]. В связи с этим, основным компонентом терапии внебольничных пневмоний у детей на текущий момент являются антибиотики. Существует консенсус, что дети с нетяжёлым течением пневмонии, получающим лечение амбулаторно, а также дети, госпитализированные в стационар со среднетяжёлым течением заболевания, должны получать антибактериальные препараты в

пероральной форме. При лечении внебольничной пневмонии, при условии стабильной гемодинамики и отсутствия нарушений всасывания, пероральные формы антибактериальных препаратов не уступают парентеральным, что было показано в исследованиях. Для детей, госпитализированных с тяжёлым и осложнённым течением пневмонии, оптимальной считается ступенчатая терапия, подразумевающая назначение внутривенных антибиотиков с последующим переходом на пероральный приём на 3-4 сутки госпитализации при условии клинического улучшения [31, 90, 91].

Выбор оптимальной тактики антибактериальной терапии проводится эмпирически и должен учитывать возраст ребёнка, наличие фоновых и сопутствующих заболеваний, эпидемиологическую ситуацию и локальных данные о чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам [31]. У детей в возрасте от 2 месяцев до 5 лет ВОЗ рекомендует амоксициллин в качестве первой линии терапии при нетяжёлой пневмонии [5]. Однако данный подход не всегда оптимален, особенно в случаях атипичной этиологии пневмонии, и находит своё отражение в региональных практиках лишь частично.

В Российской Федерации на текущий момент всем детям старше 2 лет получающим амбулаторное лечение по поводу нетяжёлой внебольничной пневмонии и не имеющим риска инфицирования устойчивыми или продуцирующими бета-лактамазы возбудителями (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*), в качестве первой линии терапии рекомендован пероральный амоксициллин. При этом критерии включения в группу риска по инфицированию устойчивыми возбудителями весьма широки. Так, в эту группу входят все дети, посещающие детские дошкольные учреждения или контактирующие с детьми, посещающими детские дошкольные учреждения. Им в качестве стартовой терапии рекомендовано назначение амоксициллина/клавулановой кислоты [4]. Подобный подход обусловлен, в частности, тем, что вакцинация против гемофильной инфекции типа b для всех детей первого года жизни была включена в национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации только в 2021 году [92]. В

связи с этим доля *Haemophilus influenzae* в этиологической структуре внебольничных пневмоний может быть выше, чем в странах, где массовая вакцинация против этой инфекции была начата раньше.

В случае госпитализации в стационар, в качестве первой линии терапии рекомендуется внутривенное применение амоксициллина, амоксициллина/клавулановой кислоты, цефтриаксона или цефотаксима [4].

В отношении первой линии терапии, направленной на типичных бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии, существенные различия в рекомендациях разных стран отсутствуют [60–66].

Подходы к терапии при подозрении на атипичную этиологию заболевания несколько более разнообразны. Так, PIDS и IDSA, как и Союз педиатров России рекомендуют макролиды в качестве альтернативной терапии первой линии при подозрении на атипичную этиологию пневмонии у амбулаторных пациентов старше 5 лет, и комбинированную терапию бета-лактамами и макролидами в случае госпитализации пациентов с подозрением на атипичную этиологию пневмонии в стационар [4, 60]. Национальные ассоциации ряда стран Европы (Италия, Испания, Португалия) и Индии рекомендуют макролиды в качестве первой линии терапии при подозрении на атипичную бактериальную этиологию, не проводя различий между пациентами, получающими амбулаторное и стационарное лечение [62–65]. Британское торакальное общество, в свою очередь, рекомендует добавлять макролиды к бета-лактамам, в случае подозрения на атипичную этиологию пневмонии вне зависимости от условий лечения [61]. При этом сообщества детской пульмонологии и детских инфекционных болезней Германии при нетяжёлой пневмонии у амбулаторных пациентов, в случае подозрения на микоплазменную этиологию, считает возможной тактику выжидания и наблюдения. У стационарных пациентов с тяжёлой пневмонией в случае предполагаемой атипичной этиологии рекомендована комбинация бета-лактамов и макролидов [66]. В Китае же использование макролидов при внебольничной пневмонии у детей ограничено высоким уровнем устойчивости к ним *Mycoplasma pneumoniae*. Из этого следует подход, предполагающий более

широкое применение тетрациклинов в терапии внебольничных пневмоний при подозрении на микоплазменную этиологию [67].

Несмотря на широкое распространение подобной практики, целесообразность применения комбинированной терапии бета-лактамами и макролидами при пневмонии у детей может быть поставлена под сомнение. Данный подход может рассматриваться неоднозначно, особенно в свете проблемы растущей антибиотикорезистентности. Однако количество и объём исследований, рассматривающих целесообразность комбинированной терапии бета-лактамами и макролидами на сегодняшний день недостаточно, а их результаты вариабельны, что может быть обусловлено, в том числе, локальными паттернами антибиотикорезистентности [93–96]. Данный вопрос, безусловно, требует дальнейшего изучения.

В последние годы отмечается существенный рост устойчивости *Mycoplasma pneumoniae* к макролидам. В настоящее время подавляющее большинство изолятов *Mycoplasma pneumoniae* в Восточной Азии, особенно в Китае, устойчивы к макролидам, в то время как в Европе и Северной Америке доля устойчивых штаммов значительно ниже и варьируется в разных странах [97]. В Российской Федерации доля устойчивых к макролидам изолятов *Mycoplasma pneumoniae* на текущий момент относительно невелика и различается в зависимости от региона [37, 98]. На сегодняшний день нет единого мнения об альтернативных вариантах лечения, оптимальной дозировке и продолжительности лечения тяжелой пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* после неудачной терапии макролидами. В качестве второй и третьей линии терапии обычно рассматриваются тетрациклины и фторхинолоны. Однако их применение может быть сопряжено с риском развития побочных эффектов, особенно у детей раннего возраста. В связи с этим в настоящий момент необходимы дополнительные исследования, анализирующие эффективность и безопасность данных групп препаратов [99, 100].

1.5 HIF-1 α как маркёр гипоксии при острых инфекциях нижних дыхательных путей у детей

Гипоксия часто встречается у детей с пневмонией и другими острыми инфекциями нижних дыхательных путей и является одним из главных предикторов неблагоприятного исхода. По данным систематического обзора Rahman A.E. et al. (2022), частота развития гипоксии (определяемой как снижение сатурации ниже 90%) среди всех детей с пневмонией составила 31%. При этом среди детей, госпитализированных по поводу пневмонии, распространённость гипоксии составила 33%, а среди детей, поступивших в отделение неотложной помощи - 47%. При нетяжёлых пневмониях, для которых было возможно амбулаторное лечение, частота возникновения гипоксии составляла 8% [6]. Стоит отметить, что при острых инфекциях нижних дыхательных путей помимо общей гипоксии развивается также местная, тканевая гипоксия в очаге воспаления [7, 33].

Роль центрального звена в клеточном ответе на гипоксию играет семейство факторов, индуцируемых гипоксией (hypoxia-inducible factors - HIF). Семейство HIF представляют собой гетеродимерные транскрипционные факторы, построенные по типу спираль-петля-спираль (bHLH) и состоящие из лабильной субъединицы HIF- α и конститутивно экспрессируемой субъединицы HIF- β [9, 33].

HIF имеет три подтипа, выделяемые на основании трех изоформ α -субъединицы (HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α). Основными подтипами HIF, которые опосредуют трансактивацию генов при гипоксии, являются HIF-1 и HIF-2 (включающие HIF-1 α и HIF-2 α соответственно). Клеточный уровень HIF- α регулируется кислородзависимой протеасомной деградацией. В условиях отсутствия гипоксии HIF- α гидроксилируется специфическими пролилгидроксилазами (PHD1/2/3), что способствует связыванию HIF- α с комплексом pVHL-E3-убиквитинлигаза и приводит к его полиубиквитинированию с последующей протеасомной деградацией. Кроме того,

гидроксилирование аспарагинильного остатка HIF- α аспарагиновой гидроксилазой FIH1 (Factor Inhibiting HIF-1) является дополнительным путем для предотвращения его трансактивации [16, 33].

В условиях острой гипоксии недостаток снабжения кислородом блокирует активность специфических пролилгидроксилаз (PHD) и ингибирует гидроксилирование HIF- α , что приводит к его стабилизации с последующей димеризацией HIF- α с субъединицей HIF- β . Образовавшийся в результате данного процесса димер перемещается в ядро, где происходит трансактивация генов-мишеней. При сохранении гипоксии HIF в роли сигнальной молекулы способствует разворачиванию каскада адаптивных реакций, направленных на снижение потребности в кислороде и увеличение его поступления в ткани [33, 101].

Несмотря на высокую степень структурной идентичности HIF-1 α и HIF-2 α имеют различные паттерны экспрессии, что обуславливает различие в регулируемых ими генах-мишенях. HIF-2 α выявлен преимущественно в хорошо васкуляризированных органах и тканях [33, 102–103]. В то же время HIF-1 α экспрессируется практически во всех типах клеток и органах, в т.ч. в большинстве популяций клеток врожденной и адаптивной иммунной системы [33, 104, 105].

На текущий момент накоплено довольно много данных, относительно уровня HIF-1 α в сыворотке крови при различных заболеваниях у взрослых. Исследования уровня HIF-1 α у детей в норме и при патологии, при этом, на сегодняшний день крайне немногочисленны.

Имеется ряд исследований, относительно уровня HIF-1 α в сыворотке крови у детей с нарушениями психического развития. В двух исследованиях (Şimşek F. et al. (2021) и Yildirim Demirdöğen E. et al. (2024)) было проведено сравнение уровня HIF-1 α в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра в сравнении со здоровыми детьми того же возраста. При этом в исследовании Şimşek F. et al. (2021) уровень HIF-1 α в сыворотке крови у детей с расстройствами аутистического спектра был несколько ниже, чем в группе контроля, в то время как в исследовании Yildirim Demirdöğen E. et al. (2024) соотношение было обратным.

Выявленные различия авторы обоих исследований связывают с возможным влиянием фетальной и неонатальной гипоксии, а также стимулируемого ими воспаления, на становление психических функций ребёнка. Различия между исследованиями по характеру результатов трактуются авторами в контексте возможных колебаний уровня HIF-1 α в сыворотке крови в зависимости от внешних условий [19, 21, 32]. В исследовании Ertürk E. et al. (2023) авторы сравнивали уровень HIF-1 α у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью и здоровых детей из группы контроля. Значимых различий по уровню HIF-1 α в сыворотке крови между группами в данном исследовании выявлено не было [20, 32].

В исследовании Sefikogullari M. et al. (2017) была проведена оценка уровня HIF-1 α в сыворотке крови у детей, больных Конго-Крымской геморрагической лихорадкой, в сравнении со здоровыми детьми из группы контроля. По данным этого исследования, уровень HIF-1 α в сыворотке крови у детей с Конго-Крымской геморрагической лихорадкой был статистически значимо выше, чем в группе контроля. Полученные результаты авторы исследования связывают с активацией механизмов, регулирующих процессы неоангиогенеза, в ответ на повреждение эндотелия и увеличение проницаемости сосудистой стенки [32, 106].

Интерес представляет работа Yücel, K. et al. (2022), где было проведено сравнение уровня HIF-1 α в сыворотке крови у детей с гипертрофией аденоидов и здоровых детей из группы контроля. По полученным данным, дети с гипертрофией аденоидов имели более высокие уровни HIF-1 α по сравнению с группой контроля. Авторы также обнаружили умеренную позитивную корреляцию между уровнем HIF-1 α и аденоидно-носоглоточным соотношением. Подобные результаты объясняются, по мнению авторов, развитием гипоксии у детей с гипертрофией аденоидов в результате периодической обструкции верхних дыхательных путей [22]. Гипертрофия аденоидов также является основной причиной обструктивного апноэ сна у детей [107]. На сегодняшний день было показано, что обструктивное апноэ сна приводит к интермиттирующей гипоксии,

повышающей экспрессию HIF-1 α даже в большей степени, чем длительная стабильная гипоксия [32, 108].

Ряд исследований посвящены определению уровня HIF-1 α непосредственно в тканях (в патологоанатомических и гистологических образцах). Так, в исследовании Frolova O. et al. (2012) повышенная экспрессия HIF-1 α опухолевыми клетками при остром лимфобластном лейкозе была ассоциирована с более высоким уровнем резистентности к химиотерапии и менее благоприятным прогнозом [109]. В ещё одном исследовании, выполненном Huang J.H. et al. (2010) изучалась роль экспрессии HIF-1 α и способствующей его деградации PHD 2, а также ряд других маркёров тканевой гипоксии у детей при саркоме забрюшинного пространства. Была продемонстрирована ассоциация между повышенной экспрессией HIF-1 α и более короткой общей и безрецидивной выживаемостью пациентов [33, 110].

Развитие тканевой гипоксии в рамках воспалительного процесса отчасти обусловлена повышенной потребностью в кислороде иммунных клеток, рекрутируемых в очаг воспаления. Критическим фактором нормального функционирования иммунной системы является способность её клеток сохранять активность как при обильном снабжении кислородом, так и в условиях тяжелой гипоксии [33, 111].

1.6 Гипоксия как модулятор иммунного ответа

Влияние гипоксии на активность иммунной системы было показано на примере врожденных пороков сердца (ВПС). Так, в ряде исследований было показано, что риск развития периоперационных септических осложнений у детей с ВПС был существенно выше, чем в популяции [112]. В последующих исследованиях был описан целый спектр вариантов иммунологической недостаточности у детей с ВПС: сниженная активность гранулоцитов в отношении возбудителей бактериальных инфекций, более низкий уровень Т- и В-лимфоцитов, недостаточная продукция наивных Т-клеток, снижение уровней

IgA, IgG и комплемента, а также повышенная функциональная активность супрессорных Т-клеток [33, 113, 114]. При этом недостаточность Т-клеточного звена и отдельных субклассов IgG была более выражена у детей с цианотическими пороками сердца. Это косвенно указывает на взаимосвязь степени иммунологической дисфункции с тяжестью гипоксии и недостаточностью кровообращения [33, 113, 115].

Белки семейства HIF являются ключевыми регуляторами функции миелоидных клеток врожденного иммунитета, влияющими на их выживание, миграцию и поляризацию. При воспалении в клетках врожденной иммунной системы происходит стабилизация HIF-1 α по гипоксическому и кислород-независимому пути (через взаимодействие с мишенью рапамицина млекопитающих (mTOR)). В результате интенсифицируются процессы дегрануляции нейтрофилов и образования внеклеточных нейтрофильных ловушек (neutrophil extracellular trap - NET) - механизма, с помощью которого токсические компоненты нейтрофилов выбрасываются в тканевое микроокружение [10, 33, 105].

Ключевыми факторами адаптивной иммунной системы являются Т- и В-лимфоциты. Т-клетки образуются из лимфоидных предшественников в костном мозге и созревают в коре тимуса в условиях физиологической гипоксии, дифференцируясь в различные субпопуляции хелперных CD4⁺ Т-клеток и цитотоксических CD8⁺ Т-клеток. При встрече с антигеном наивные Т-клетки подвергаются метаболическому репрограммированию в сторону аэробного гликолиза и дифференцируются в различные субпопуляции эффекторных, регуляторных Т-клеток и Т-клеток памяти. В зависимости от внешних факторов CD4⁺ Т-клетки могут дифференцироваться в субпопуляции, такие как Treg, Th1, Th2 или Th17, которые имеют различные метаболические паттерны и иммунологические функции. Необходимым условием дифференцировки эффекторных CD4⁺Т-клеток (таких как Th1, Th2 или Th17) является стимуляция гликолиза, в то время как метаболизм регуляторных Treg в большей степени зависит от окисления липидов и окислительного фосфорилирования. Таким

образом, ингибирование гликолиза и/или агрессивная стимуляция утилизации жирных кислот приводит к торможению дифференцировки эффекторных CD4+Т-клеток, CD4+Т-клеточной анергии или смещению баланса дифференцировки от эффекторных CD4+Т-клеток в сторону регуляторной CD4+Т-клеточной линии [9, 33, 35, 111]. Активация HIF-1 α способствует метаболическому репрограммированию в сторону гликолиза, усиливая тем самым функциональную активность эффекторных CD4+Т-клеток. Особенно выраженными эффектами HIF-1 α обладает в отношении регуляции баланса между Treg и Th17-клетками. HIF-1 α связывает Treg-специфический транскрипционный фактор Foxp3, вызывая его деградацию. Одновременно с этим происходит HIF-1 α -зависимая индукция синтеза IL-6 и TGF- β , стимулирующих дифференцировку Th0 в провоспалительные Th17. В свою очередь Th17 имеют адаптивную функцию в рамках противоопухолевого иммунитета, однако на сегодняшний день доказана роль их индукции в патогенезе аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка [17, 33, 35, 116].

Эффекторные CD8+ Т-клетки, или цитотоксические Т-лимфоциты, играют важную роль в борьбе с инфекциями и опухолями. Гипоксия и высокий уровень HIF-1 α способствуют высокой цитотоксичности активированных CD8+ Т-клеток за счет регуляции синтеза их гликолитических ферментов и усиления экспрессии специфических эффекторных молекул - гранзимов и перфоринов [117]. Одновременно с этим вопрос о влиянии HIF-1 α на CD8+ Т-клетки памяти не столь однозначен. Так, согласно исследованиям, HIF-1 α и индуцируемая им метаболическая перестройка в сторону гликолиза стимулируют образование короткоживущих, но не долгоживущих CD8+ Т-клеток памяти [33, 35, 118].

В-клетки являются центральным компонентом гуморального иммунитета. Многие исследования показали, что гипоксия играет важную роль в регуляции развития В-клеток, в основном посредством HIF-зависимых сигнальных путей. Однако функция молекулы HIF-1 α в жизненном цикле В-лимфоцитов в настоящий момент изучена недостаточно [9, 33, 35, 104, 105, 111].

1.7 TREC и KREC как маркёры активации адаптивной иммунной системы при внебольничной пневмонии

Как мы уже упоминали выше, Т- и В-лимфоциты являются ключевыми факторами адаптивного иммунного ответа.

В процессе созревания предшественники Т- и В-клеток подвергаются V(D)J-рекомбинации, что обеспечивает формирование широкого репертуара Т- и В-клеточных рецепторов (TCR и BCR соответственно), позволяющих распознавать практически неограниченное число антигенов. Процессы рекомбинации и создания TCR и BCR сопровождаются образованием кольцевых фрагментов ДНК - TREC (T-cell Receptor Excision Circle) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle). Поскольку TREC и KREC не способны к репликации, они служат маркерами продукции наивных лимфоцитов – недавних тимических мигрантов [11]. На сегодняшний день методика оценки количественных показателей эксцизионных колец широко внедрена в педиатрической практике и системе неонатального скрининга первичных иммунодефицитных состояний [23]. Но горизонты применения диагностической платформы распространяются далеко за пределы неонатологии. Так, в литературе описан опыт оценки иммунной системы с помощью TREC и KREC у пациентов с ВИЧ-инфекцией [25], туберкулезом [26] и аутоиммунной патологией [119], а также после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [120] и при прогнозировании инфекционных осложнений в кардиохирургии [33, 35, 114].

Большой интерес в данном контексте представляет исследование Kashatnikova D.A. et al. (2022) [28, 35]. В рамках данной работы авторами изучался уровень TREC и KREC у взрослых пациентов молодого возраста (18–40 лет) с внебольничной и нозокомиальной пневмонией в сравнении с группой контроля (здоровые добровольцы). В исследовании было продемонстрировано отсутствие значимых различий в уровне TREC и KREC в зависимости от этиологии пневмонии, что еще раз подчеркивает первостепенность роли иммунного ответа хозяина в течение заболевания.

Несмотря на высокую вариабельность TREC и KREC во всех группах, уровень TREC в группе пациентов с внебольничной пневмонией был значимо выше, чем в группе контроля. При этом уровень TREC в группе контроля был значимо выше, чем в группе пациентов с нозокомиальной пневмонией. Подобные результаты могут быть объяснены активацией тимуса в ответ на инфекционный процесс у пациентов с внебольничной пневмонией и слабостью иммунного ответа за счет фоновой патологии у пациентов с нозокомиальной пневмонией [11]. Низкий уровень TREC и KREC у пациентов как с внебольничной, так и с нозокомиальной пневмонией был ассоциирован с более тяжелым течением заболевания и худшим прогнозом. Авторы исследования заключают, что уровень TREC и KREC при поступлении может рассматриваться как прогностический фактор тяжести течения пневмонии у молодых взрослых [28, 33].

С учетом вышеизложенного, представляет интерес изучение возможности оценки уровня TREC как маркера продукции Т-лимфоцитов у детей разных возрастов с течением пневмонии, однако подобных исследований в доступных для изучения литературных источниках нам обнаружить не удалось.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Научно-квалификационная работа выполнена на кафедре педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Корсунский А.А.).

Исследование проводилось на базе инфекционных и педиатрических отделений ГБУЗ «ДГКБ №9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ» (главный врач - к.м.н. Афуков И.И.) в период с 2023 по 2025 год.

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации по правам человека и одобрено локальным этическим комитетом при ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» (протокол №55 от 11.07.2023 с поправками от 25.04.2025 и 25.11.2025) и локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №24-25 от 27.11.2025 г.).

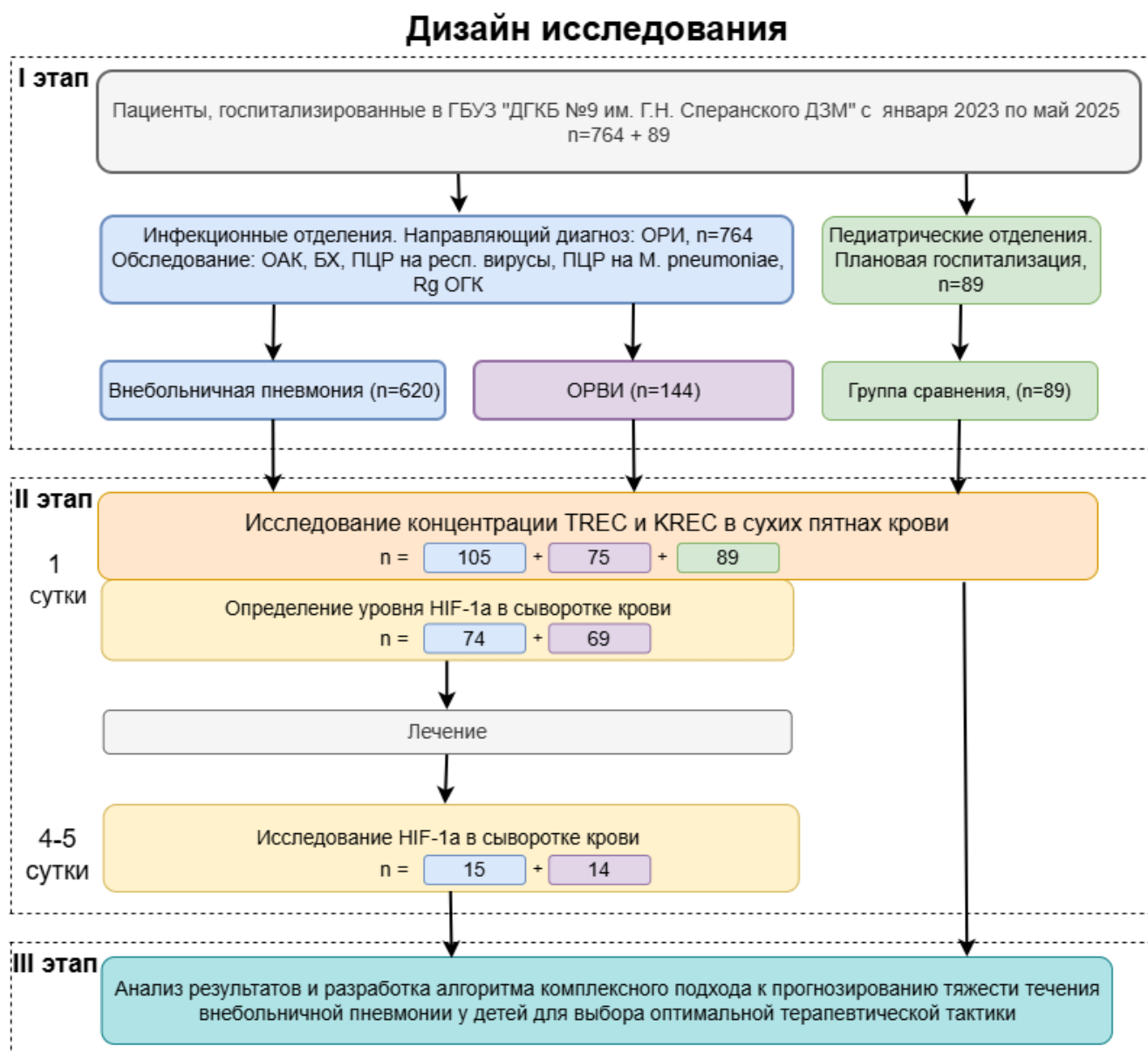
Проведённое исследование включало 3 этапа:

I этап состоял из формирования групп детей, госпитализированных в стационар, в соответствие с результатами обследования. Всего в группу исследования было включено 764 ребёнка из числа госпитализированных в ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» по поводу острых респираторных инфекций с января 2023 по декабрь 2024 года.

II этап включал оценку маркёров активности адаптивного иммунного ответа (TREC и KREC) и гипоксии (HIF-1 α) в крови у детей с внебольничной пневмонией и острыми респираторными вирусными инфекциями.

III этап включал анализ этиологической структуры, вариантов течения и подходов к проведению терапии у детей с внебольничной пневмонией, госпитализированных в стационар с учётом данных, полученных на предыдущих

этапах, проводилась разработка алгоритма комплексного подхода к прогнозированию тяжести течения внебольничной пневмонии у детей для выбора оптимальной терапевтической тактики. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Примечание: ОРВИ – острая респираторная инфекция; ОАК – общий (клинический) анализ крови; БХ – биохимический анализ крови; Rg ОГК – рентгенография органов грудной клетки

Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

Включение пациентов в исследование проводилось на момент поступления в стационар с учётом критериев включения, невключения и исключения.

Критерия включения в исследование:

1. Возраст от 1 до 17 лет;
2. Наличие информированного согласия законных представителей пациента

(для всех пациентов) и самого пациента (для пациентов, достигших возраста 15 лет) на участие в исследовании;

3. Первичная госпитализация по поводу острой респираторной инфекции (коды по МКБ–10: J00 – J04, J06, J12 – J18, J20 – J22).

Критерии невключения:

1. Ранее проведённое стационарное лечение по поводу того же заболевания;
2. Аспирационный генез пневмонии;
3. Положительный результат экспресс-теста на грипп при поступлении; положительный результат экспресс-теста на бета-гемолитический стрептококком группы А при поступлении у пациентов с поражением верхних дыхательных путей;
4. Острый эпиглоттит.

Критерии исключения:

1. Отзыв информированного добровольного согласия со стороны законных представителей пациента или самого пациента;
2. Положительный результат обследования на грипп в период госпитализации;
3. Положительный результат обследования (микробиологическое исследование, ПЦР) на бета-гемолитический стрептококк группы А у пациентов с поражением верхних дыхательных путей.

Группу сравнения составили 89 детей, проходивших плановое обследование в педиатрических отделениях (гастроэнтерологическое, нефрологическое,

кардиологическое, психоневрологическое) ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» с апреля по май 2025 года.

Критерии включения:

1. Возраст от 1 до 17 лет;
2. Наличие информированного согласия законных представителей пациента (для всех пациентов) и самого пациента (для пациентов, достигших возраста 15 лет);
3. Госпитализация в плановом порядке с целью проведения обследования.

Критерии невключения:

1. Наличие острых воспалительных заболеваний любой локализации на момент поступления;
2. Наличие ранее установленных первичных и вторичных иммунодефицитных состояний.

Критерии исключения:

1. Отзыв информированного добровольного согласия со стороны законных представителей пациента или самого пациента;
2. Признаков острого инфекционного заболевания или выявления воспаления любой локализации в течение 48 часов от момента госпитализации.

Отбор пациентов для участия во II этапе исследования проводился с применением **дополнительных критериев невключения:**

1. Проживание в учреждениях интернатного типа (детские дома, дома ребёнка, социально-реабилитационные центры, школы-интернаты, пансионаты и т.д.);
2. Наличие ранее установленных первичных и вторичных иммунодефицитных состояний;
3. Наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой или дыхательной системы, сопровождающихся хронической дыхательной недостаточностью; бронхиальная астма;

4. Проведение антибактериальной терапии по поводу любого заболевания в течение 3 месяцев, предшествующих госпитализации;
5. Применение системных (оральных, инъекционных) или ингаляционных глюкокортикостероидов на догоспитальном этапе.

2.2 Материалы исследования

2.2.1 Характеристика детей, вошедших в исследование

В исследовании приняло участие 853 ребёнка. На основании первичного обследования пациенты были разделены на 3 группы. В первую подгруппу вошли 620 детей с внебольничной пневмонией (коды по МКБ-10: J12 - J18). Во вторую подгруппу вошли 144 ребёнка с острыми респираторными вирусными инфекциями вне зависимости от локализации (коды по МКБ-10: J00 - J04, J06, J20 - J22). 89 детей составили группу сравнения. Гендерный возрастной состав групп представлен в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение детей по возрасту и полу (n=853), n (%); Me [Q₁;Q₃]

Дети	Группы		
	ВП (n=620)	ОРВИ (n=144)	Гр.сравнения (n=89)
Девочки	269 (43,4)	60 (41,7)	40 (44,9)
Мальчики	351 (56,6)	84 (58,3)	49 (55,1)
Медиана возраста	11,0 [6,0; 14,0]	5,0 [3,0; 9,0]	9,0 [5,0; 14,0]

Статистически значимых различий по полу между группами детей не наблюдалось. Дети из группы ОРВИ, были в младше детей с ВП ($p < 0,001$) и из группы сравнения ($p < 0,001$). Более частая потребность в госпитализации детей раннего возраста на фоне течения ОРВИ объясняет полученные. Группа пациентов с ВП и группа сравнения были сопоставимы по возрасту.

Частота встречаемости фоновых хронических заболеваний в исследуемых группах представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Частота наличия хронических заболеваний в исследуемых группах (n=853), n (%)

Дети	Группы		
	ВП (n=620)	ОРВИ (n=144)	Гр.сравнения (n=89)
Нет фоновых заболеваний	517 (83,3)	121 (84,0)	0 (0,0)
Неврологическая патология	30 (4,8)	5 (3,5)	25 (28,1)
Патология костно-мышечной системы с вовлечением грудной клетки	15 (2,4)	3 (2,1)	7 (7,9)
Патология сердечно-сосудистой системы	14 (2,3)	4 (2,8)	20 (22,5)
Анемия	11 (1,7)	2 (1,4)	0 (0,0)
Патология мочевой системы	10 (1,6)	3 (2,1)	20 (22,5)
Патология ЛОР-органов	8 (1,3)	3 (2,1)	2 (2,2)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	6 (0,9)	2 (1,4)	24 (27,0)
Эндокринологическая патология	6 (0,9)	1 (0,6)	0 (0,0)
Бронхиальная астма	5 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

Большинство пациентов в группах ВП и ОРВИ не имели хронически заболеваний, значимой разницы между этими группами по частоте встречаемости фоновой патологии как в общем, так и по отдельным группам заболеваний не отмечалось ($p > 0,05$). Все пациенты из группы сравнения имели фоновые хронические заболевания, что было обусловлено особенностями формирования выборки.

Диагноз острой респираторной вирусной инфекции устанавливался на основании характерной клинической картины и анамнестических данных (острое начало заболевания, наличие лихорадки, катаральных явлений при отсутствии локальных аускультативных и перкуторных изменений в лёгких). Диагноз острого

обструктивного бронхита устанавливался клинически при наличии характерной симптоматики (острое начало заболевания, лихорадка, кашель, двусторонние симметричные диффузные сухие хрипы в лёгких). Наличие и степень дыхательной недостаточности определялась на основании клинических признаков (наличие одышки, цианоза, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания) и снижения сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии.

2.3 Методы исследования

На всех включённых в исследование пациентов были заведены индивидуальные регистрационные карты для фиксации данных, полученных в ходе проведения исследования. Для обеспечения конфиденциальности каждому пациенту присваивался индивидуальный цифровой код, полученные в ходе исследования сведения хранились и обрабатывались в обезличенном формате в виде электронных таблиц.

2.3.1 Осмотр и сбор анамнеза

Для всех пациентов, включённых в группу исследования, был проведён сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания при помощи опроса и анализа данных истории болезни и электронной амбулаторной медицинской карты.

Регистрировались следующие сведения: наличие и характер хронических соматических заболеваний; перенесённых острых заболеваниях; аллергологический анамнез; данные о вакцинации; сбор данных о приеме в течение последних 3 месяцев антибактериальных препаратов; эпидемиологический анамнез; данные о сроках начала заболевания, динамике жалоб и лечебной тактике до поступления в стационар. При поступлении в стационар проводился полный клинический осмотр. Данные о динамике состояния детей были получены путём повторных клинических осмотров. В

случае назначения пациенту антибактериальной терапии оценивалась её эффективность на основании данных дневников динамического наблюдения через 24, 48 и 72 часа от момента начала терапии.

2.3.2 Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования включали клинический анализ крови и мочи, СРБ, HIF-1 α , TREC, KREC, КЩС, ПЦР мазков из носо- и ротоглотки на панель респираторных вирусов, ПЦР мазков из ротоглотки на ДНК *Mycoplasma pneumoniae* (по показаниям), ИФА крови на IgM к *Mycoplasma pneumoniae* (по показаниям).

Для выполнения клинического анализа проводился забор капиллярной крови при поступлении ребёнка в стационар в приёмном отделении в положении сидя. В случае отсутствия технической возможности забора капиллярной крови в приёмном отделении, в лечебном (инфекционном или педиатрическом) отделении в первые сутки госпитализации проводился забор венозной крови из локтевой вены или вены кисти в положении сидя в пробирку с антикоагулянтом (ЭДТА КЗ) с последующим перемешиванием путём переворачивания 8-10 раз и доставкой в лабораторию не позднее 2 часов от момента забора. Исследование выполнялось на гематологическом анализаторе CELL-DYN Ruby (Abbott Laboratories, США).

Для определения уровня С-реактивного белка, забор крови проводился из локтевой вены или вены кисти утром до приёма пищи в положении сидя в пробирку с активатором свёртывания (диоксидом кремния) с последующим перемешиванием путём переворачивания не менее 5 раз и доставкой в лабораторию не позднее 2 часов от момента забора. Анализ выполнялся на автоматическом биохимическом анализаторе Abbott ARCHITECT c16000 (Abbott Laboratories, США).

Забор крови для определения уровня IgM к *Mycoplasma pneumoniae* проводился из локтевой вены или вены кисти утром до приёма пищи в положении сидя в пробирку с активатором свёртывания (диоксидом кремния) с

последующим перемешиванием путём переворачивания не менее 5 раз и доставкой в лабораторию не позднее 2 часов от момента забора. Для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) использовался анализатор Abbott ARCHITECT i2000SR (Abbott Laboratories, США) и набор реагентов Mycoplasma IgG-ИФА (ООО «ХЕМА», Россия, г. Москва).

Для исследования кислотно-щелочного состояния (КЩС) проводился забор капиллярной крови по клиническим показаниям в приёмном или лечебном отделении в положении сидя или лёжа и доставлялась в лабораторию незамедлительно. Исследование выполнялось на анализаторе Gem Premier 4000 (Instrumentation Laboratory, США).

Для определения уровня HIF-1 α в рамках рутинного забора венозной крови из локтевой вены или вены кисти утром до приёма пищи в положении сидя в 1 сутки госпитализации брался дополнительный образец в пробирку с активатором свёртывания (диоксидом кремния) объёмом 4 мл с последующим перемешиванием путём переворачивания не менее 5 раз и доставкой в лабораторию не позднее 2 часов от момента забора. Образцы крови подвергались центрифугированию при 3000 оборотах/минуту в течение 15 минут для получения сыворотки. Хранение образцов сыворотки до момента исследования осуществлялось при температуре -80°C и не превышало 14 дней от момента забора. Уровень HIF-1 α в сыворотке крови определялся с помощью ИФА на анализаторе Abbott ARCHITECT i2000SR (Abbott Laboratories, США) с использованием коммерческого набора реагентов (SEA798Hu, CloudClone Corp. Export Processing Zone, Wuhan, Hubei, China) согласно инструкции. Результаты измерения приводились в пг/мл.

Определение концентрации TREC и KREC проводилось в сухих пятнах периферической венозной крови. Образцы крови для исследования были получены в рамках рутинного забора венозной крови в 1 сутки госпитализации. Забор крови производился из локтевой вены или вены кисти утром до приёма пищи в положении сидя. Полученные образцы затем наносились на карты для сбора и хранения образцов биоматериала «ДНК-архив» (ООО «Компания Алкор

Био», Россия, г. Санкт-Петербург) методом пипетирования. После нанесения образца карта высушивались при комнатной температуре (+18–25°C) в течение 45-60 минут. Карта с высушенными образцами затем помещалась в индивидуальную герметичную упаковку и хранилась в сухом, недоступном для прямых солнечных лучей месте в соответствии с инструкцией производителя. Срок хранения образцов не превышал 2 лет (при допустимом в соответствии с инструкцией сроке хранения не менее 4 лет). Количественный анализ концентрации молекул ДНК TREC и KREC проводился с помощью количественного ПЦР с детекцией в режиме реального времени с использованием амплификаторов CFX96 (Bio-Rad, США) и Nexor 32M (Lepu Medical Technology, Китай) и набора реагентов «TK-SMA» (ООО «АБВ-ТЕСТ», Россия, г. Москва) согласно инструкции производителя. Значения TREC и KREC рассчитывались на 10^5 ядродержащих клеток (лейкоцитов) с учетом внутреннего контроля ALB (гена сывороточного альбумина) по формуле:

$$TREC (KREC) \text{ коп./}10^5 \text{ лейкоцитов} = \frac{TREC (KREC)_{\text{коп.}}}{ALB \text{ коп.}} \times 200\,000 \quad (1)$$

Исследование концентрации TREC и KREC в группе исследования и группе контроля проводился одновременно с использованием тест-систем единой серии.

Скрининг на респираторные вирусы проводился с помощью ПЦР слизи из рото- и носоглотки на момент госпитализации и включал исследование на вирусы гриппа А и В, парагриппа 1-4 типов, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирусы, метапневмовирусы, бокавирусы, риновирусы, сезонные коронвирусы HKU-1 и NL-63. Мазки со слизистой оболочки носо- и ротоглотки методом ПЦР на панель респираторных вирусов исследовались как один образец. Для этого в первые сутки госпитализации утром до приёма пищи, питья и чистки зубов разными сухим стерильными назофарингеальными зондами с велюр-тампонами брались мазки сначала со слизистой нижнего носового хода, а затем с поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки. Если полость

носа была заполнена слизью, перед процедурой проводилось высмаркивание. Рабочие концы обоих зондов помещались в одну пробирку, заполненную транспортной средой, представляющей собой буферный раствор с добавлением консерванта и криоконсерванта. Образцы затем доставлялись в лабораторию не позднее 6 часов с момента забора. Образцы исследовались методом ПЦР с использованием амплификаторов CFX96 (Bio-Rad, США) и Nexor 32M (Lepu Medical Technology, Китай) и набора реагентов АмплиСенс ARVI-screen-short (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия, г. Москва).

Забор мазков из ротоглотки для ПЦР-исследования проводился в 1 сутки госпитализации утром до приёма пищи, питья и чистки зубов сухим стерильными назофарингеальными зондами с вельюр-тампонами с поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки. Рабочий конец зонда помещался в пробирку, заполненную транспортной средой, представляющей собой буферный раствор с добавлением консерванта и криоконсерванта. Образцы затем доставлялись в лабораторию не позднее 6 часов с момента забора. Образцы исследовались методом ПЦР с использованием амплификаторов CFX96 (Bio-Rad, США) и Nexor 32M (Lepu Medical Technology, Китай) и набора реагентов АмплиСенс *Mycoplasma pneumoniae/Chlamydomphila pneumoniae*-FL (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия, г. Москва).

Забор мокроты для ПЦР-исследования на возбудителей гнойно-септических инфекций проводился при спонтанном откашливании в объёме не менее 1,0 мл в одноразовые градуированные стерильный флакон с широким горлом и завинчивающимися крышками объёмом 50-100 мл. Допускался сбор в течение дня с хранением в холодильнике при температуре 2 – 8°C до доставки в лабораторию. Образцы исследовались методом ПЦР с использованием амплификаторов CFX96 (Bio-Rad, США) и Nexor 32M (Lepu Medical Technology, Китай) и наборов реагентов АмплиСенс *Streptococcus pyogenes*-скрин/монитор-FL, АмплиСенс Пневмо-квант-FL, АмплиСенс MRSA-скрин-титр-FL (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия, г. Москва).

Отбор образцов крови для проведения дополнительных исследований в рамках выполнения настоящей работы осуществлялся одновременно с забором крови для проведения других диагностических исследований, выполняемых по клиническим показаниям. Таким образом, участие в исследовании не приводило к увеличению количества венепункций для включённых в исследование детей.

2.3.3 Инструментальные методы исследования

Всем включённым в исследование пациентам в рамках клинических осмотров проводились измерения сатурации кислорода с помощью портативного пульсоксиметра (B.Well MED-320, производство Китай). В соответствие с клиническими рекомендациями Минздрава России [4], снижение сатурации крови кислородом, измеренной с помощью пульсоксиметра ниже 95% классифицировалось как гипоксемия.

Всем включённым в исследование пациентам с подозрением на внебольничную пневмонию проводилась рентгенография органов грудной клетки в прямой и, по показаниям, боковой проекции на цифровом рентгенодиагностическом комплексе Raffine DREX-RF50 (Toshiba, Япония) в 1 сутки госпитализации. Диагноз внебольничной пневмонии считался достоверным при наличии характерной клинической картины (кашель, локальные аускультативные и перкуторные изменения в лёгких, лихорадка, интоксикация) и инфильтративных изменений лёгочной ткани по данным рентгенографии органов грудной клетки.

2.3.4 Объём выполненных работ

Сводные данные по объёму проведённого обследования представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Объём проведённого обследования (n=853)

Метод	Количество исследований, n
Сбор анамнеза	853
Клинический осмотр	2132
Пульсоксиметрия	1417
Клинический анализ крови	853
Биохимический анализ крови	764
ПЦР слизи из рото- и носоглотки на панель ОРВИ	764
Рентгенография органов грудной клетки	697
ПЦР слизи из ротоглотки на ДНК <i>Mycoplasma pneumoniae</i> и <i>Chlamydia pneumoniae</i>	389
Определение концентрации TREC и KREC в сухих пятнах крови (ПЦР)	269
ИФА крови на IgM к <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	228
ПЦР мокроты на возбудителей гнойно-септических инфекций	193
Исследование кислотно-щелочного состояния капиллярной крови	151
Определение уровня HIF-1 α в сыворотке крови в 1 сутки / 4-5 сутки госпитализации (ИФА)	143/ 29

2.4 Методы статистической обработки данных

Статистический анализ проводился с использованием программ StatTech v. 4.8.11 (ООО «Статтех», Россия), TIBCO Statistica v. 14.0.0.15 (TIBCO Software Inc., США) и Microsoft Excel v. 16.0 (Microsoft, США).

Нормальность распределения количественных показателей проверялась с помощью критерия Шапиро–Уилка (при объёме выборки менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при объёме выборки 50 и более).

Количественные данные, имевшие нормальное или близкое к нормальному распределение, описывались с помощью средних арифметических (M) и стандартных отклонений (SD) с указанием границ 95% доверительного интервала

(95% ДИ) в качестве меры репрезентативности для средних значений. В случаях, когда распределение количественных показателей не соответствовало нормальному, приводились медиана (Me) и границы нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

При описании категориальных данных указывались абсолютные значения и процентные доли.

Межгрупповые сравнения проводили с учётом характера распределения и равенства дисперсий. Для количественных показателей с нормальным распределением при равенстве дисперсий использовался t-критерий Стьюдента. При неравных дисперсиях применялся t-критерий Уэлча. При распределении количественного показателя, отличном от нормального, использовался U-критерий Манна–Уитни.

Сравнение трёх и более групп выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорными сравнениями по Тьюки (при равенстве дисперсий) либо с помощью критерия Краскела–Уоллиса с апостериорными сравнениями по Данну с поправкой Холма.

Для анализа категориальных данных использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения при анализе многопольных таблиц сопряжённости также выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма.

Для оценки дискриминационной способности количественных показателей выполнялся ROC-анализ. Оптимальная пороговая точка (cut-off) определялась по максимальному значению индекса Юдена.

Построение прогностических моделей для количественных переменных проводилось методом множественной линейной регрессии. Прогностические модели для бинарных переменных разрабатывались с помощью бинарной логистической регрессии. Отбор предикторов осуществлялся с помощью сочетания пошаговых методов и метода выбора наилучшего подмножества. Преобразование включённых в модель количественных переменных, имевших

распределение, отличное от нормального, проводилось с использованием метода Бокса–Кокса.

Качество моделей множественной линейной регрессии оценивалось по R^2 . Проверка на мультиколлинеарность проводилась путём расчёта допустимости (tolerance) и фактора инфляции дисперсии (VIF). Для тестирования на автокорреляцию остатков рассчитывался критерий Дарбина–Уотсона. Качество моделей бинарной логистической регрессии оценивалось по псевдо- R^2 Найджелкерка, площади под ROC-кривой (AUC), чувствительности и специфичности. Оптимальный порог вероятности определялся по наибольшему значению индекса Юдена.

Для внутренней валидации и оценки стабильности разработанных прогностических моделей выполнялся бутстреп-анализ (1000 итераций, 25% наблюдений случайным образом откладывались для тестирования, оставшиеся использовались для обучения).

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Этиологическая структура, варианты течения и подходы к проведению терапии у детей с внебольничной пневмонией

Мы провели анализ этиологической структуры внебольничной пневмонии (ВП), у 620 детей госпитализированных в ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» с января 2023 года по декабрь 2024 года (Таблица 4).

Таблица 4 – Этиология внебольничной пневмонии у детей, n (%)

Возбудитель	Дети с внебольничной пневмонией (n=465)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	455 (97,9%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (1,3%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 (0,4%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (0,4%)

У 155 детей (25%) установить этиологию пневмонии не удалось, что отражает объективные сложности этиологической диагностики ВП у детей, связанные с отсутствием доступных и надёжных диагностических платформ. Преобладание доли детей (455 пациентов, 73,4% от общего числа) с пневмонией микоплазменной этиологии согласуется с общей тенденцией к росту доли *M. pneumoniae* в этиологической структуре внебольничных пневмоний у детей в 2023-2024 годах, отражённой в государственных докладах о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации [7, 8]. Пациенты с ВП, вызванной другими установленными бактериальными возбудителями в нашем исследовании, составляли лишь 2,1% от количества детей с установленной этиологией ВП.

С учётом особенностей эпидемиологических сезона 2023-2024 года, пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли дети с ВП, вызванной *M. pneumoniae* (n=455), во вторую – дети с ВП другой этиологии (n=165). Половозрастной состав исследуемых групп представлен в Таблице 5.

Таблица 5 – Половозрастной состав пациентов с внебольничной пневмонией (n=620), n (%), Me [Q1; Q3]

Показатель	Этиология внебольничной пневмонии	
	<i>M. pneumoniae</i> (n=455)	Другая (n=165)
Возраст, лет	12,2 [9,1; 14,7]	4,5 [2,0; 9,0]
Мальчики	261 (57,4)	90 (54,5)
Девочки	194 (42,6)	75 (45,5)

Данные группы детей были сопоставимы по полу ($p = 0,532$), при этом дети с микоплазменной ВП были статистически значимо старше ($p < 0,001$).

Медиана срока госпитализации от момента появления первых симптомов заболевания до момента поступления в стационар детей с ВП составил 6 [4,00; 8,00] дней. Сравнительный анализ сроков госпитализации между группами детей с ВП разной этиологии представлен на Рисунке 2.

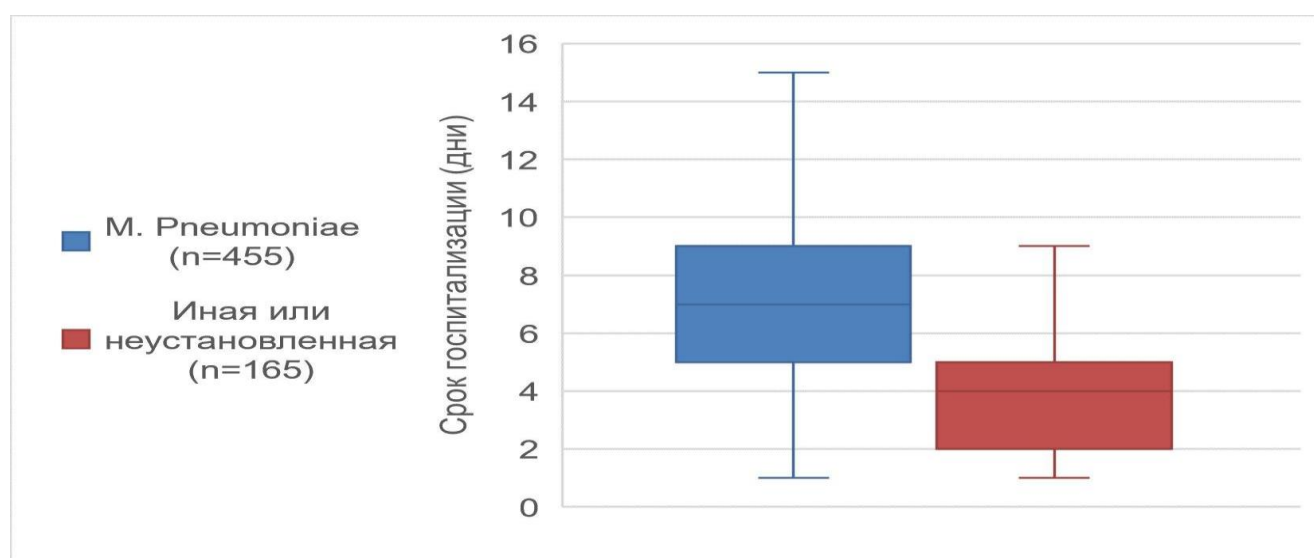


Рисунок 2 – Сроки госпитализации от начала заболевания (дней) в зависимости от этиологии ВП, (n=620)

Дети с течением ВП не микоплазменной этиологии поступали в стационар в более ранние сроки по сравнению с детьми с микоплазменной пневмонией ($p < 0,001$; Me - 4 [2,00; 5,00] и 7 [5,00; 9,00] дней соответственно). Выявленные

различия могут объясняться как тяжестью заболевания, так и наличием фоновых патологий, развитием осложнений, которые и были проанализированы в дальнейшем.

Проведено сравнение частоты симптомов ОРВИ (боль в горле, заложенность носа, ринорея) и лабораторно подтверждённой вирусной ко-инфекции у детей с микоплазменной пневмонией и ВП другой этиологии (Рисунок 3).

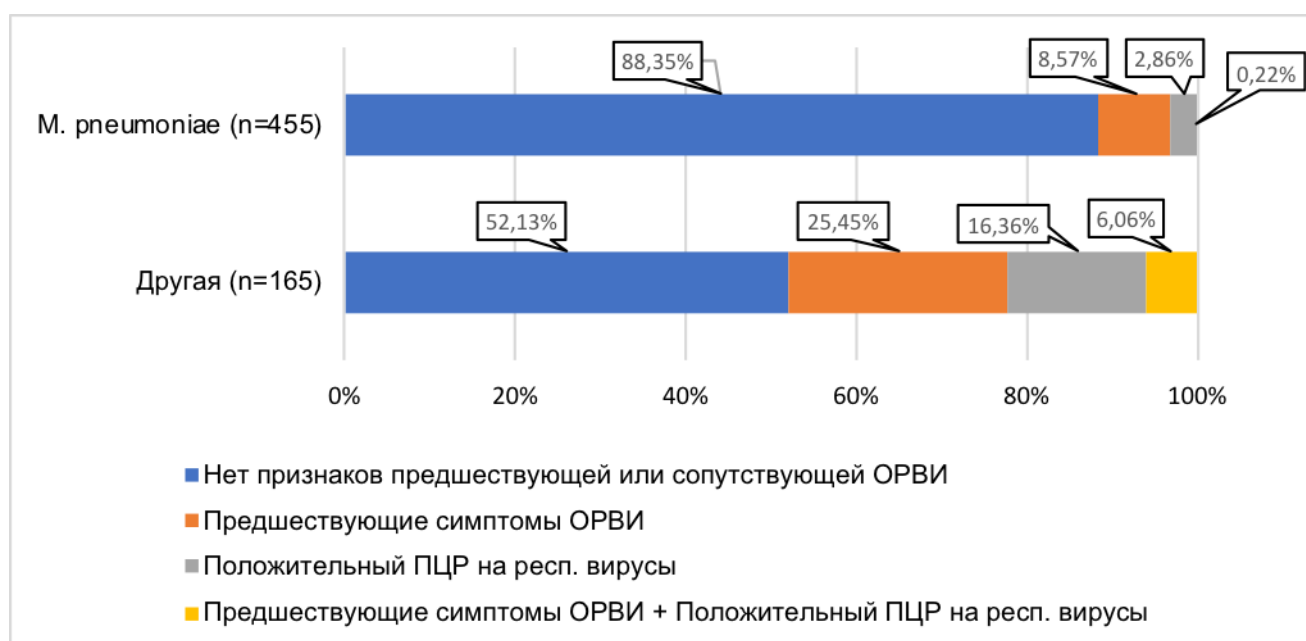


Рисунок 3 – Частота симптомов и лабораторной диагностики респираторной инфекции у детей с ВП при поступлении в стационар (n=620), %

Предшествующие симптомы ОРВИ и лабораторно подтверждённая вирусная ко-инфекции статистически значимо чаще встречались у детей с ВП не микоплазменной этиологии ($p < 0,001$). Чаще всего верифицировались риновирусы (20 случаев, 39,2 %), аденовирусы (10 случаев, 19,6 %) и бокавирусы (9 случаев, 17,6 %). У двух детей обнаружена ко-инфекция: аденовирус + бокавирус и аденовирус + риновирус. Шансы развития ВП не микоплазменной этиологии при симптомах ОРВИ в анамнезе повышались в 4,74 раза

(95% ДИ: 2,94 – 7,69), а при лабораторно подтверждённой вирусной ко-инфекции – в 9,11 раз (OR = 9,11; 95% ДИ: 4,76 – 16,67).

Сравнительный анализ клинической картины у детей с ВП на момент поступления в стационар представлен в Таблице 6.

Таблица 6 – Клиническая картина ВП в зависимости от этиологии (n=620), n (%)

Показатели	Этиология внебольничной пневмонии	
	<i>M. pneumoniae</i> (n=455)	Другая (n=165)
Фебрильная лихорадка в дебюте	403 (88,6)	132 (80,0)
Малопродуктивный кашель	310 (68,1)	114 (69,0)
Бронхообструктивный синдром	102 (22,4)	54 (32,7)
Сухой кашель	78 (17,1)	15 (9,1)

Для большинства пациентов двух групп была характерна фебрильная лихорадка. При ВП микоплазменной этиологии, ожидаемо чаще регистрировался сухой кашель ($p = 0,01$), реже регистрировался бронхообструктивный синдром ($p = 0,009$) при сопоставимой частоте малопродуктивного кашля в обеих группах. Наличие бронхообструктивного синдрома снижало шансы выявления ВП микоплазменной этиологии в 1,68 раза (95 % ДИ: 0,40 – 0,88). По характеру локальных аускультативных изменений исследуемые группы не различались.

У каждого седьмого ребёнка с пневмонией не микоплазменной этиологии на фоне заболевания отмечались функциональные отклонения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, рвоты, диареи или боли в животе. Наличие гастроинтестинальной симптоматики увеличивало шансы не микоплазменной этиологии пневмонии в 5,24 раза (95% ДИ 2,69 – 10,21).

У детей из группы с ВП микоплазменной этиологии в 2,5 раза (95% ДИ: 0,25 – 0,61) реже регистрировались хронические фоновые патологии. Наличие ряда хронических заболеваний увеличивало вероятность развития ВП не микоплазменной этиологии (Таблица 7).

Таблица 7 – Отношение шансов развития ВП не микоплазменной этиологии у детей с хроническими заболеваниями, OR, ДИ 95%

Хроническая патология		<i>M. pneumoniae</i> (n=455)	Другая (n=165)	OR	ДИ 95%
Неврологическая патология	Да	9 (2,0)	21 (12,7)*	7,23	3,24 - 16,13
	Нет	446 (98,0)	144 (87,3)*		
Патология костно-мышечной системы с вовлечением грудной клетки	Да	5 (1,1)	10 (6,1)**	5,81	1,95 - 17,25
	Нет	450 (98,9)	155 (93,9)**		
Примечание: * – p < 0,001; ** – p = 0,001					

Наличие у ребёнка хронических неврологических заболеваний или патологии костно-мышечной системы с вовлечением грудной клетки повышало шансы развития ВП не микоплазменной этиологии. Среди вошедших в исследование детей наиболее частым (14 детей, 2,2%) неврологическим заболеваниям был детский церебральный паралич, а среди патологий костно-мышечной системы сколиоз (11 детей, 1,7%) и воронкообразная деформация грудной клетки (4 детей, 0,6%).

Различия в клинической картине на амбулаторном этапе и на момент госпитализации детей могли быть связаны с различной частотой инициации антибактериальной (АБ) терапии. Дети с ВП микоплазменной этиологией статистически значимо чаще ($p < 0,001$), получали АБ терапию на догоспитальном этапе (256 (56,3%) и 46 (27,9%) детей соответственно).

Вне зависимости от этиологии ВП медиана времени от появления первых симптомов до госпитализации у детей, получавших АБ терапию амбулаторно, составляла 7,00 [6,00; 10,00] дней, тогда как у детей, не получавших АБ терапию 5,00 [2,25; 7,00] дней ($p < 0,001$).

Для детей с микоплазменной пневмонией старт АБ терапии на амбулаторном этапе не оказывал существенного влияния на медиану срока госпитализации (7,00 [6,00; 10,00] и 6,00 [4,00; 7,00] соответственно).

При развитии ВП другой этиологией старт АБ терапии на амбулаторном этапе достоверно ассоциирован с более поздней госпитализацией ($p < 0,001$). Медиана срока госпитализации у детей, получавших АБ терапию составляла 5,00 [4,00; 6,75] дней и 1,00 [1,00; 4,00] без АБ терапии.

В обеих исследуемых группах на амбулаторном этапе наиболее часто назначались бета-лактамы (76,9% (197) детей с микоплазменной пневмонией и 62,5% (30) детей с ВП другой этиологии). Только в группе ВП микоплазменной этиологии 10 детей (4%) получали комбинированную терапию бета-лактамами и макролидами.

Установлено, что 56 детей (12,3%) с ВП микоплазменной этиологией на догоспитальном этапе получали макролиды, которые, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, являются препаратами выбора при лечении микоплазменной пневмонии у детей.

Однако госпитализация этих детей могла свидетельствовать о недостаточной эффективности амбулаторного лечения, что побудило нас проанализировать эти клинические случаи (Рисунок 4).

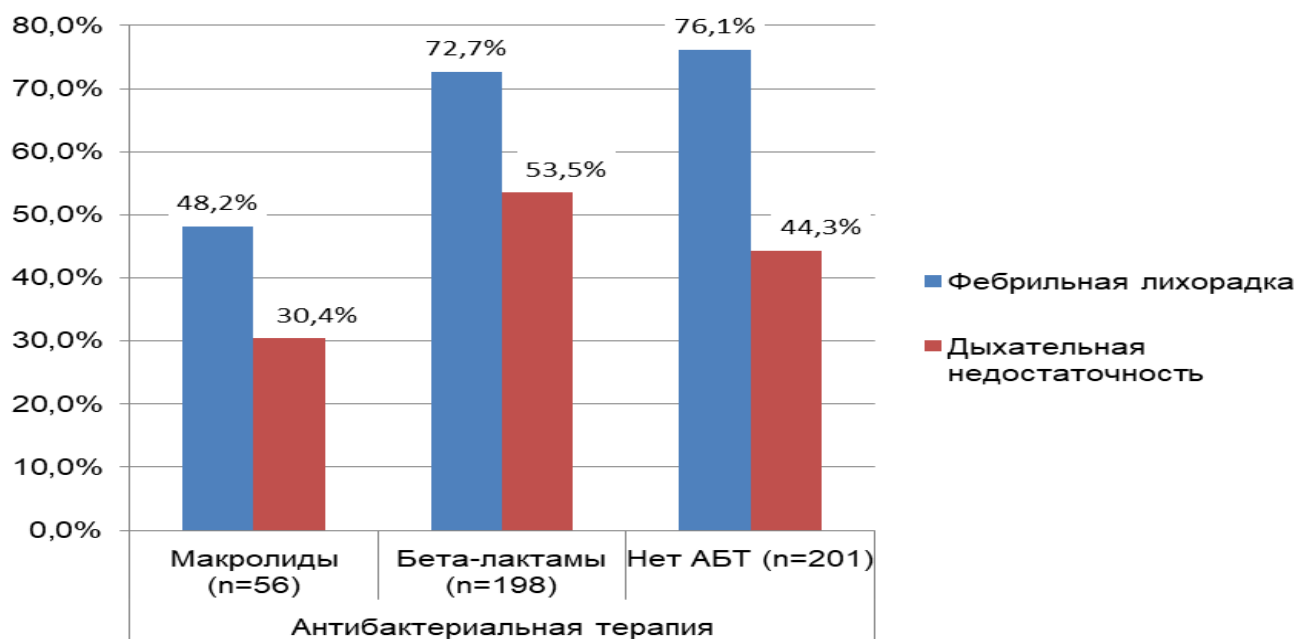


Рисунок 4 – Клиническая картина микоплазменной пневмонии в зависимости от наличия и варианта АБ терапии на амбулаторном этапе (n=455), n(%)

У детей с микоплазменной пневмонией, получавших амбулаторно макролиды, реже регистрировалась фебрильная лихорадка и клинические симптомы дыхательной недостаточности ($p < 0,05$), чем у детей, получавших бета-лактамы или не получавших АБ терапию. Шансы купирования лихорадки к моменту госпитализации у пациентов с микоплазменной пневмонией, получавших амбулаторно макролиды были в 2,86 раза выше, чем у тех пациентов, которые получали бета-лактамы (95% ДИ: 1,56 – 5,26). Шансы развития клинических признаков дыхательной недостаточности (ДН) были ниже у детей, получавших амбулаторно макролиды в 2,19 раза ($OR = 0,46$; 95% ДИ: 0,25–0,83).

Нами проведена оценка газового состава крови, как неотъемлемой части диагностики дыхательной недостаточности, выявления и определения типа нарушений КЩС. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, исследование КЩС показано при подозрении на тяжёлую пневмонию [4]. У пациентов с ВП, вызванной *M. pneumoniae*, исследование КЩС при поступлении проводилось почти в 2 раза реже, чем у пациентов с ВП другой этиологии (15% и 29% соответственно). Низкая частота оценки КЩС в группе детей с микоплазменной пневмонией, была связана с меньшей тяжестью состояния и более старшим возрастом пациентов. При интерпретации показателей КЩС оценивали pH, парциальное давление углекислого газа (pCO_2), дефицит оснований (BE), уровень лактата (Таблица 8).

Таблица 8 – Газовый состав капиллярной крови при поступлении у детей с ВБ пневмонией (n=115), n (%)

Результаты КЩС	Этиология внебольничной пневмонии		p
	<i>M. pneumoniae</i> (n=67)	Другая (n=48)	
Норма	10 (14,9)	5 (10,4)	0,58
Респираторный ацидоз	0 (0,0)	4 (8,3)	< 0,001
Респираторный алкалоз	16 (23,9)	8 (16,7)	
Метаболический ацидоз	16 (23,9)	25 (52,1)	
Изолированное снижение pCO_2	25 (37,3)	6 (12,5)	

Отклонения параметров КЩС наблюдалось у большинства пациентов вне зависимости от этиологии пневмонии. Однако характер выявленных отклонений существенно различался.

Самым распространённым отклонением КЩС у детей с ВП, вызванной *M. pneumoniae*, было изолированное снижение $p\text{CO}_2$ (гипокапния). С учётом клинического контекста наиболее вероятными причинами изолированной гипокапнии являются одышка. Другим частым отклонением КЩС в этой группе был респираторный алкалоз (повышение $p\text{H}$, снижение $p\text{CO}_2$), развивающийся по аналогичным механизмам. В совокупности пациенты с изолированной гипокапнией и респираторным алкалозом составляли 61,2 % от всех обследованных в данной группе. Наличие одного из этих отклонений увеличивало шансы выявления ВП микоплазменной этиологии в 3,83 раза (95 % ДИ: 1,73–8,46; $p < 0,001$).

В группе с ВП другой этиологии более половины обследованных детей имели признаки метаболического ацидоза (снижение BE). При этом у 4 (16 %) пациентов наблюдался декомпенсированный метаболический ацидоз (снижение $p\text{H}$, снижение BE), а у 21 (84 %) ацидоз был компенсирован за счёт респираторного компонента (нормальный $p\text{H}$, снижение BE , снижение CO_2). Одновременное снижение BE и CO_2 при нормальном уровне $p\text{H}$ рассматривалось как компенсированный метаболический ацидоз, а не как компенсированный респираторный алкалоз, так как последний менее вероятен в данном клиническом контексте. Повышение уровня лактата наблюдалось у 10,4 % (10) детей с ВП микоплазменной этиологии и 25,0 % (12) детей с ВП, вызванной другими возбудителями; различия были статистически значимыми ($p = 0,045$). Декомпенсированный респираторный ацидоз (снижение $p\text{H}$, повышение $p\text{CO}_2$) наблюдался только у детей с ВП другой этиологии. Наличие ацидоза повышало шансы другой этиологии ВП в 4,87 раза (95 % ДИ: 2,17–10,90; $p < 0,001$).

У детей с ВП другой этиологии значительно чаще наблюдался метаболический ацидоз, что может быть следствием более выраженной интоксикации и тканевой гипоксии. У детей с ВП, вызванной *M. pneumoniae*

наблюдались отклонения в сторону алкалоза, чаще носящие транзиторный характер.

По результатам рентгенологического исследования органов грудной клетки на момент поступления в стационар статистически значимых различий по стороне поражения между группами не выявлено: в обоих случаях преобладала правосторонняя пневмония.

Не установлено также различий по частоте развития дыхательной недостаточности при оценке как по клиническим признакам, так и по данным пульсоксиметрии (снижение сатурации кислорода ниже 95%).

При оценке клинического анализа крови лейкоцитоз и повышение уровня нейтрофилов значимо чаще ($p < 0,001$) диагностировался при ВП другой этиологии. Шансы не микоплазменной этиологии пневмонии возрастали в 5,72 раза (95 % ДИ: 3,45 – 9,10) при наличии лейкоцитоза и в 5,61 раз (95 % ДИ: 3,70 – 8,33) при повышенном уровне нейтрофилов. Снижение уровня гемоглобина в 7 раз реже выявлялось у детей с ВП микоплазменной этиологии.

Медиана уровня СРБ в группе детей с микоплазменной пневмонией составила 20,90 [9,70; 42,45] мг/л, в группе детей с другой этиологией пневмонии – 25,30 [8,20; 65,00] мг/л, ($p = 0,229$). Однако при распределении пациентов по степени повышения СРБ различия между группами оказались статистически значимыми (Таблица 9).

Таблица 9 – Уровень СРБ у детей с ВБ пневмонией (n=620), n (%)

СРБ (мг/л)	Этиология внебольничной пневмонии	
	<i>M. pneumoniae</i> (n=455)	Другая (n=165)
> 50	92 (20,2)	52 (31,5)
30-49,9	75 (16,5)	25 (15,2)
8,3-29,9	186 (40,9)	46 (27,9)
< 8,2	102 (22,4)	42 (25,5)

У наибольшего числа детей (288 пациентов, 63,3%) с ВП, вызванной *M. pneumoniae* уровень СРБ не превышал 29,9 мг/л. У детей с ВП другой этиологии уровень СРБ чаще всего превышал 50 мг/л, (77 пациентов, 46,7%), что подтверждалось статистическими различиями ($p = 0,02$).

В контексте оценки уровня СРБ, необходимо было оценить наличие сопутствующих заболеваний ЛОР органов. Наиболее частой патологией в обеих группах были: острые отиты и острые синуситы. Их частота составила 8,6% при микоплазменной пневмонии и 18,2% при пневмонии другой этиологии. Шансы развития острых заболеваний ЛОР-органов при не микоплазменной этиологии ВП возрастали в 2,37 раза.

Провести детальный анализ по отдельным видам осложнений не представлялось возможным из-за малого объёма выборки. Вместе с тем обращает на себя внимание, что спектр осложнений у детей с пневмонией не микоплазменной этиологии был существенно шире. У детей с ВП, вызванной *M. pneumoniae*, единственным зарегистрированным осложнением был плеврит. Тяжёлые и системные осложнения: деструкция лёгочной ткани, кардит и сепсис – присутствовали только у пациентов с пневмонией другой этиологии.

Полученные результаты использовались для построения математической модели оценки вероятности микоплазменной этиологии ВП у детей на основании широкодоступных клинико-лабораторных признаков. Модель разрабатывалась методом бинарной логистической регрессии. Для определения значимых предикторов использовались методы выбора наилучшего подмножества и пошагового включения (порог включения $p < 0,05$). Возраст был введён как непрерывная переменная (число полных лет). Пол был принудительно зафиксирован в модели независимо от уровня значимости для контроля возможного конфаундинга. В качестве потенциальных предикторов рассматривались: предшествующие симптомы ОРВИ, фебрильная лихорадка при поступлении, сухой кашель, бронхообструктивный синдром, наличие хронических заболеваний нервной системы и патологии костно-мышечной системы с вовлечением органов грудной клетки, лейкоцитоз, нейтрофилёз,

снижение уровня гемоглобина, повышение количества эритроцитов, уровень СРБ выше 30 мг/л и выше 50 мг/л. Мы не использовали для построения модели показатели КЦС в связи с малым числом пациентов, у которых это исследование проводилось.

Для оценки стабильности модели и её оптимизма применялся бутстреп-анализ (1000 итераций, 25% наблюдений случайным образом откладывались для тестирования, оставшиеся использовались для обучения). На каждой итерации вычислялись коэффициенты регрессии, AUC и разница между наблюдаемой и предсказанной долей пациентов с микоплазменной пневмонией ($\Delta = \text{Observed Rate} - \text{Predicted Rate}$) в тестовой выборке. Калибровка модели (соответствие прогнозируемых вероятностей наблюдаемым частотам) оценивалась количественно по средней Δ в отложенных выборках. Значения $|\Delta|$ менее 5% считались признаком хорошей калибровки.

Скорректированные отношения шансов (AOR) для каждого предиктора, вошедшего в финальную модель, представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Предикторы микоплазменной этиологии внебольничной пневмонии у детей, AOR, 95% ДИ, n=620

Предикторы	AOR	95% ДИ	p
Женский пол	0,97	0,59 – 1,58	0,888
Возраст	1,38	1,30 – 1,47	< 0,001
Предшествующие симптомы ОРВИ	0,21	0,12 – 0,40	< 0,001
Гастроинтестинальная симптоматика	0,34	0,14 – 0,83	0,017
Повышение количества нейтрофилов	0,34	0,19 – 0,60	< 0,001
СРБ выше 30 мг/л	0,37	0,22 – 0,63	< 0,001
Хроническая неврологическая патология	0,11	0,04 – 0,31	< 0,001

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 55,2%. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = \frac{1}{(1 + e^{-z})} \times 100\% \quad (2)$$

где P – оценка вероятности микоплазменной этиологии пневмонии, z – значение логистической функции. Уравнение логистической функции имеет вид:

$$z = -0,615 - 0,035X_{\text{ж}} + 0,323X_{\text{Возраст}} - 1,543X_{\text{ОРВИ}} - 1,084X_{\text{ГИ}} - 1,080X_{\text{Нейтр.}} - 0,996X_{\text{СРБ}} - 2,187X_{\text{Невр.}} \quad (3)$$

где $X_{\text{ж}}$ – Пол (0 – мужской, 1 – женский), $X_{\text{Возраст}}$ – Возраст (полных лет), $X_{\text{ОРВИ}}$ – предшествующие симптомы ОРВИ (0 – Нет, 1 – Есть), $X_{\text{ГИ}}$ – гастроинтестинальные проявления (0 – Нет, 1 – Есть), $X_{\text{Нейтр.}}$ – повышение количества нейтрофилов (0 – Нет, 1 – Есть), $X_{\text{СРБ}}$ – повышение СРБ выше 30 мг/л (0 – менее 30 мг/л, 1 – более 30 мг/л), $X_{\text{Невр.}}$ – хронические неврологические заболевания (0 – Нет, 1 – Есть).

Согласно полученной модели, все предикторы, вошедшие в модель, за исключением возраста ребенка, снижали вероятность микоплазменной этиологии ВП.

Дискриминационная способность модели оценивалась при помощи ROC-анализа (Рисунок 5).

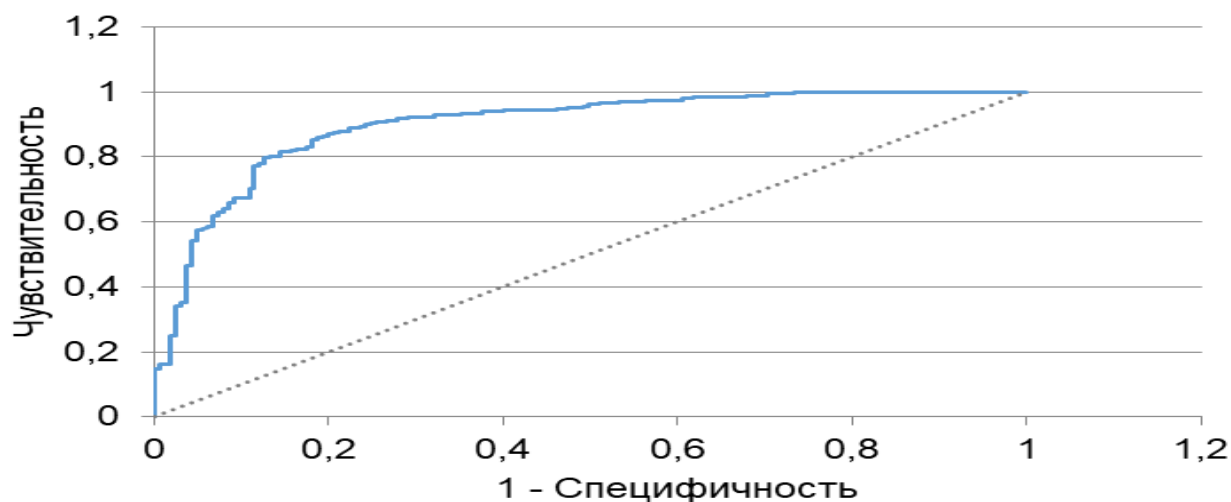


Рисунок 5 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность полученной модели

Площадь под кривой составила 0,898 (95% ДИ: 0,875 – 0,922, $p < 0,001$). Скорректированная площадь под кривой после бутстреп-валидации отличалась незначительно и составила 0,895 (оптимизм модели 0,003), что соответствует хорошему качеству модели.

Оптимальный порог вероятности P первоначально определялся по максимуму индекса Юдена на полной выборке и составил 0,681, продемонстрировав чувствительность 85,9% и специфичность 81,2%. Однако при бутстреп-валидации среднее значение Δ при данном пороге составило +5,5%, что находится на границе хорошей и приемлемой калибровки. Для достижения более точной калибровки порог был скорректирован до 0,659 (индекс Юдена - 0,670; $\Delta = +3,83\%$), при котором чувствительность составила 87,0%, специфичность — 80,0%. Минимальное снижение индекса Юдена (с 0,671 до 0,670) свидетельствует о том, что коррекция порога не ухудшила дискриминационные свойства модели, но позволила добиться хорошей калибровки. Таким образом, пороговое значение 0,659 является оптимальным для данной модели.

Все включённые в исследование дети получали АБ терапию на стационарном этапе лечения. Анализ тактики АБ терапии в зависимости от этиологии представлен в Таблице 11.

Таблица 11 – Количество АБ препаратов у детей с ВБ пневмонией (n=620), n (%)

Количество АБ препаратов	Этиология внебольничной пневмонии	
	<i>M. pneumoniae</i> (n=455)	Другая (n=165)
1	37 (8,1)	114 (69,1)
2	418 (91,9)	50 (30,3)
3	0 (0,0)	1 (0,6)

При ВП, вызванной *M. pneumoniae* в 91,9% (418 детей) случаев в качестве стартовой АБ терапии назначалась комбинация из двух антибактериальных препаратов.

Таблица 12 – Группы АБ препаратов и их комбинации у детей с ВБ пневмонией (n=620), n (%)

Количество АБ препаратов	Этиология внебольничной пневмонии	
	<i>M. pneumoniae</i> (n=455)	Другая (n=165)
Бета-лактамы	0 (0,0)	111 (67,3)
Макролиды	35 (7,7)	3 (1,8)
Доксициклин	1 (0,2)	0 (0,0)
Фторхинолоны	1 (0,2)	0 (0,0)
Бета-лактамы + макролиды	400 (87,9)	45 (27,3)
Бета-лактамы + доксициклин	14 (3,1)	1 (0,6)
Бета-лактамы + Линкомицин	0 (0,0)	4 (2,4)
Бета-лактамы + фторхинолоны	4 (0,9)	0 (0,0)
Карбопенемы + макролиды + тейкопланин	0 (0,0)	1 (0,6)

При ВП, вызванной *M. pneumoniae* в 91,9% (418 детей) случаев в качестве стартовой АБ терапии назначалась комбинация из двух антибактериальных препаратов. Доминировала комбинация бета-лактамов и макролидов (87,9% (400) случаев), что соответствует действующим клиническим рекомендациям. В группе детей с ВП другой этиологии 69,1% (114) детей получали монотерапию, преимущественно бета-лактамами (67,3% (111) случаев), а комбинация бета-лактамов с макролидами была второй (27,3 % (45) случаев) по

частоте тактикой АБ терапии. Различия в режимах АБ терапии между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Среди детей с микоплазменной пневмонией, получавших комбинацию из двух АБ препаратов, клинический эффект был достигнут у 97,8% (409 пациентов). Только у 41 ребенка (10,0%) после лабораторного подтверждения микоплазменной этиологии ВП была проведена деэскалация терапии в виде отмены препарата, направленного на типичных бактериальных возбудителей ВП. Данные дети по демографическим параметрам, срокам госпитализации, наличию и характеру амбулаторной АБ терапии, ключевым клиническим характеристикам статистически значимо не отличались от пациентов, которым деэскалация не проводилась. Отмена второго АБ препарата у детей с микоплазменной пневмонией не приводила к удлинению сроков стационарного лечения ($p = 0,701$).

У 9 детей (1,9%) с ВП, вызванной *M. pneumoniae* стартовая АБ терапия была неэффективна. Впоследствии данным детям был назначен доксициклин в стандартной дозировке, на фоне чего достигнуто клиническое выздоровление.

Пять детей с микоплазменной пневмонией в качестве стартовой на госпитальном этапе АБ терапии получали фторхинолоны, что является терапией off-label у детей до 18 лет. Назначение фторхинолонов было связано с отсутствием клинического эффекта после 7 дней амбулаторной терапии макролидами (азитромицин), наличием отягощенного аллергического анамнеза.

Таким образом, исследование, проведенное в 2023–2024 годах на фоне подъема заболеваемости ВП среди детей и увеличения доли *Mycoplasma pneumoniae*, позволяет выявить ряд клинико-лабораторных особенностей, позволяющих оптимизировать подходы к тактике ведения данных пациентов на госпитальном этапе.

Микоплазменная пневмония чаще развивалась у исходно-здоровых детей школьного возраста и характеризовалась меньшей тяжестью состояния, что приводило к более поздней госпитализации. У детей с микоплазменной пневмонией значимо реже выявлялись нарушения кислотно-щелочного

состояния, не развивались тяжёлые, жизнеугрожающие осложнения и реже встречались сопутствующие заболевания и внелёгочные проявления.

Назначение АБ терапии макролидами, детям с микоплазменной пневмонией на амбулаторном этапе, благотворно сказывалось на снижении тяжести заболевания к моменту госпитализации.

Отмена второго АБ препарата после подтверждения микоплазменной этиологии ВП не приводила к увеличению сроков госпитализации. Это свидетельствует о возможной целесообразности деэскалции АБ терапии с целью уменьшения лекарственной нагрузки и профилактики антибиотикорезистентности.

Построенная математическая модель, позволяет по доступным для оценки на этапе госпитализации признакам, с высокой точностью ($AUC = 0,898$) оценить вероятность развития у ребенка ВП микоплазменной этиологии. По имеющимся у нас данным, ранее подобные модели на российской популяции у детей с ВП, нуждающиеся в госпитализации, не разрабатывались. Полученная прогностическая модель может использоваться как инструмент поддержки принятия клинических решений и способствовать своевременному выбору рациональной стартовой терапии, однако требует внешней валидации на независимых выборках и в иных эпидемиологических условиях.

Таким образом, проведённый анализ показал, что для детей с внебольничной пневмонией микоплазменной этиологии характерны менее выраженные нарушения кислотно-щелочного состояния, более редкое развитие дыхательной недостаточности и, в целом, меньшая тяжесть системных проявлений по сравнению с пневмонией, вызванной другими возбудителями. Вместе с тем гипоксическое повреждение лёгочной ткани остаётся универсальным звеном патогенеза пневмонии, а центральным молекулярным регулятором адаптации к гипоксии служит индуцируемый гипоксией фактор (Hypoxia Inducible Factor, HIF).

Являясь универсальным регулятором кислородного гомеостаза, HIF-1 α контролирует экспрессию генов, ответственных за ангиогенез, эритропоэз,

гликолиз, воспалительный ответ и апоптоз, тем самым определяя течение и исход воспалительного процесса в лёгких. Данные о динамике HIF-1 α при внебольничной пневмонии у детей, тем более в зависимости от этиологии, в литературе практически отсутствуют. В связи с этим оценка сывороточного уровня HIF-1 α в исследуемой когорте пациентов позволит не только углубить понимание патогенеза заболевания, но и оценить его потенциал в качестве маркёра тяжести гипоксии и предиктора осложнённого течения.

3.2 Исследование уровня фактора, индуцируемого гипоксией-1 α у детей с внебольничной пневмонией и острыми респираторными инфекциями

В рамках нашего исследования мы определили уровень HIF-1 α в сыворотке крови в первые сутки госпитализации у 113 детей с острыми инфекциями нижних дыхательных путей (ВП и острый обструктивный бронхит) и 30 детей с острыми инфекциями верхних дыхательных путей. Все пациенты были разделены на группы:

Группа 1 – 74 пациента с ВП;

Группа 2 – 39 пациентов с острым обструктивным бронхитом;

Группа 3 – 30 пациентов с острой инфекцией верхних дыхательных путей (ОИВДП).

Половозрастной состав исследуемых групп представлен в Таблице 13.

Таблица 13 – Распределение детей по возрасту и полу (n=143), n (%); Me [Q₁;Q₃]

Дети	Группы		
	1 (n=74)	2 (n=39)	3 (n=30)
Девочки	42 (56,8)	20 (51,3)	14 (46,7)
Мальчики	32 (42,2)	19 (48,7)	16 (53,3)
Медиана возраста	9,0 [3,0; 13,0]	4,0 [2,0; 11,5]	4,0 [2,0; 9,0]

Дети с внебольничной пневмонией были в среднем старше, чем дети с острыми инфекциями верхних дыхательных путей ($p = 0,024$), по полу все группы были сопоставимы.

Одышка и участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания наблюдались существенно чаще у детей с обструктивным бронхитом (группа 2) по сравнению с детьми с внебольничной пневмонией (группа 1) – 74,4% и 39,2% соответственно ($p < 0,001$). Однако различий уровня сатурации по данным пульсоксиметрии зарегистрировано не было. Пациенты с клиническими признаками дыхательной недостаточности и снижением сатурации в группе 3 отсутствовали.

Результаты исследования КЩС капиллярной крови имелись примерно у трети пациентов из каждой группы (37,8%, 33,3% и 26,7% соответственно), отклонения параметров КЩС наблюдались у большинства пациентов во всех группах. У детей в группе 1 чаще, чем в группах 2 и 3 регистрировалось повышение уровня лактата (41,4%, 14,2%, 0% соответственно), что отражает большую выраженность метаболических нарушений при пневмонии. Других различий по характеру выявленных отклонений не выявлено.

Результаты анализа уровня HIF-1 α в группах исследования представлены на Рисунке 6.

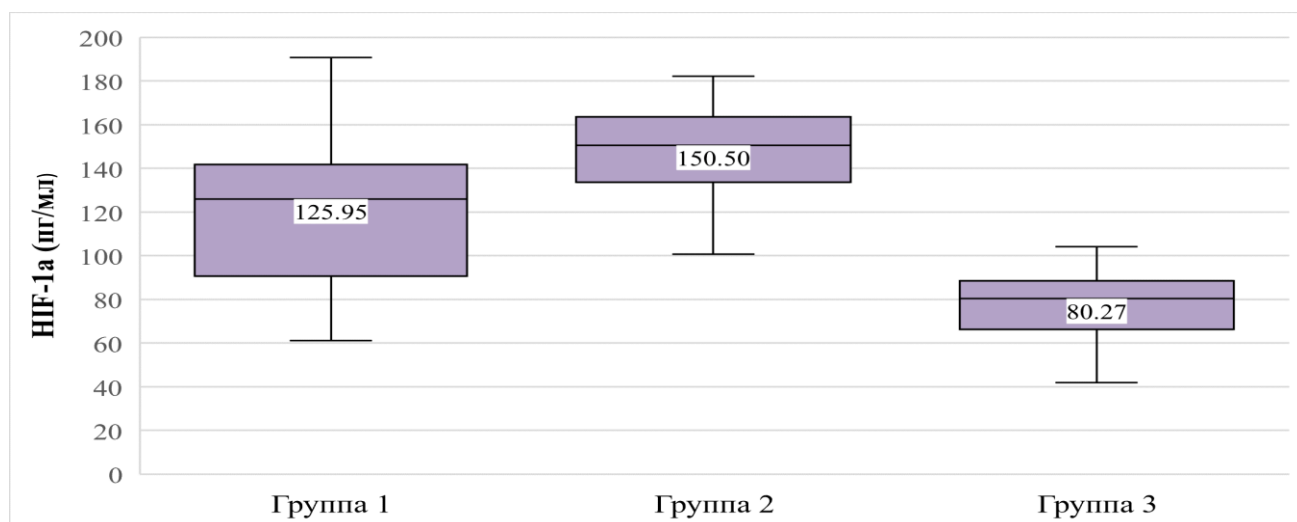


Рисунок 6 – Уровень HIF-1 α в сыворотке крови в группах исследования на первые сутки госпитализации, Ме, (n=143)

Медиана уровня HIF-1 α в сыворотке крови у пациентов с внебольничной пневмонией (Группа 1) составила 125,94 [91,92; 141,69] пг/мл и была статистически значимо ниже, чем у пациентов с острым обструктивным бронхитом (Группа 2) — 150,50 [135,04; 162,44] пг/мл, ($p < 0,001$). Медиана уровня HIF-1 α у детей с острыми инфекциями верхних дыхательных путей (Группа 3) составляла 80,27 [67,06; 88,15] пг/мл и была ниже, чем в других группах ($p < 0,001$ для обоих сравнений).

Доверительные интервалы медиан групп 1 и 2 пересекались между собой, тогда как доверительный интервал медианы группы 3 не перекрывался ни с одним из них. Это указывает на то, что, несмотря на статистическую значимость различий при всех попарных сравнениях, поражение верхних и нижних дыхательных путей различаются по уровню HIF-1 α более выражено, чем отдельные нозологические формы поражения нижних дыхательных путей. В связи с этим мы провели оценку возможности использования HIF-1 α в качестве маркера уровня поражения респираторного тракта, объединив для этого группы 1 и 2.

Медиана концентрации HIF-1 α в объединённой группе детей с инфекциями нижних дыхательных путей составила 136,07 [109,48; 153,17] пг/мл, что было

существенно выше, чем у пациентов с поражением верхних дыхательных путей ($p < 0,001$).

По данным ROC-анализа, концентрация HIF-1 α продемонстрировала хорошую дискриминационную способность для дифференциации уровня поражения дыхательных путей (Рисунок 7).

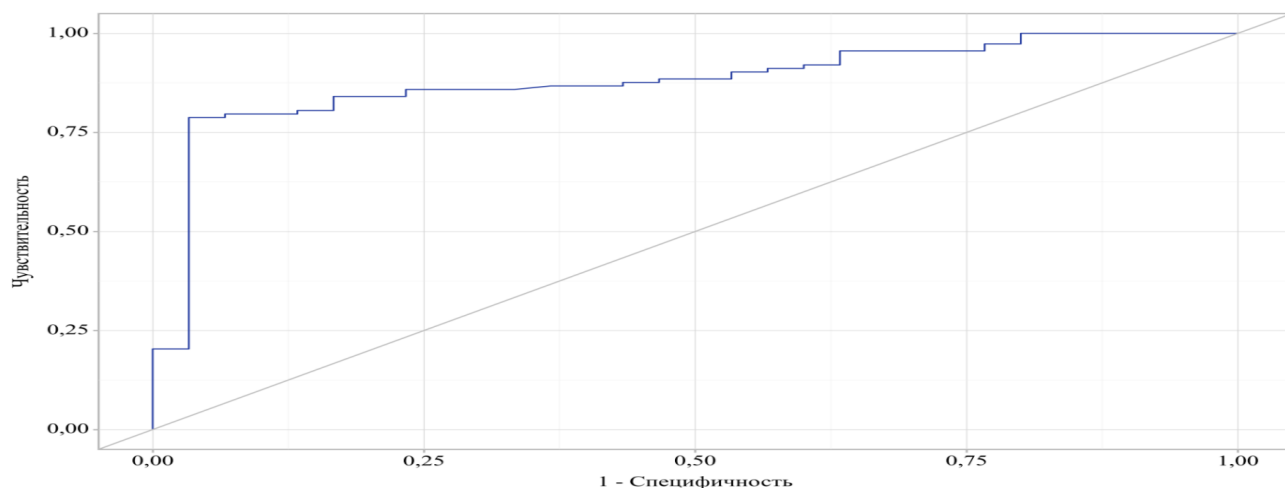


Рисунок 7 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность HIF-1 α для дифференциации уровня поражения дыхательных путей

Площадь под ROC-кривой составила 0,881 (95% ДИ: 0,824–0,937). Оптимальная точка cut-off, определённая по индексу Юдена, составила 105 пг/мл. При этом значении чувствительность теста достигала 78,8%, специфичность — 96,7%. Уровень HIF-1 α выше 105 пг/мл повышал шансы поражения нижних дыхательных путей в 107,54 раза (95% ДИ: 13,93–830,22).

У части пациентов из Группы 1 внебольничная пневмония протекала с развитием бронхообструктивного синдрома (БОС). С патогенетической точки зрения, наличие БОС отличало их от остальных пациентов с внебольничной пневмонией и одновременно сближало с больными с обструктивным бронхитом (Группа 2). В связи с этим для дальнейшей оценки клинической значимости уровня HIF-1 α 74 пациента Группы 1 были разделены на две подгруппы: группа 1А — 55 детей с ВП без БОС; группа 1Б — 19 детей с ВП и БОС.

Результаты сравнения сывороточной концентрации HIF-1 α в полученных группах представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Уровень HIF-1 α в сыворотке крови на 1 сутки госпитализации в группах исследования, Ме, (n=143)

Группа	HIF-1 α (пг/мл)		
	Ме	Q ₁ – Q ₃	n
1А	114,97	81,71 – 133,70	55
1Б	148,70	138,91 – 174,07	19
2	150,50	135,04 – 162,44	39
3	80,27	67,06 – 88,15	30

Сывороточная концентрация HIF-1 α в группе 1А была существенно ниже, чем в группах 1Б и 2 ($p < 0,001$ для обоих сравнений), доверительный интервал медианы в группе 1А не пересекался с интервалами групп 1Б и 2. Группы 1Б и 2 по уровню HIF-1 α статистически значимо не различались ($p = 0,481$). Таким образом, наличие БОС оказывало значительно более выраженное влияние на уровень HIF-1 α , чем конкретная нозологическая форма.

С учётом полученных данных связь между уровнем HIF-1 α и сатурацией кислорода по данным пульсоксиметрии анализировалась отдельно у детей с поражением нижних дыхательных путей при наличии БОС (группы 1Б и 2) и без БОС (группа 1А). Результаты представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Уровень HIF-1 α (пг/мл) в сыворотке крови на 1 сутки госпитализации в зависимости от сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии

Наличие БОС	Сатурация	
	< 95%	$\geq 95\%$
Имели БОС (n=57)	144,33 (132,96 – 156,59)	159,37 (141,73 – 174,81)*
Не имели БОС (n=55)	112,33 (103,77 – 124,38)	114,97 (81,61 – 134,89)
Примечание: * – $p < 0,05$		

У пациентов с БОС и гипоксемией (сатурация кислорода < 95%) уровень HIF-1 α был статистически значимо ниже, чем при нормальной сатурации

($p = 0,025$). У детей без БОС подобной зависимости не выявлено: медианы HIF-1 α при сниженной и нормальной сатурации практически не различались. Таким образом, связь HIF-1 α с показателями оксигенации проявлялась только в присутствии бронхиальной обструкции.

При оценке связей между уровнем HIF-1 α в сыворотке крови и показателями КЩС, статистически значимых ассоциаций не выявлено.

Для оценки клинической значимости HIF-1 α в динамике проведена повторная оценка его уровня на 4-5 сутки госпитализации. Исследование проведено у 19 детей, имевших БОС при поступлении, и 10 детей без БОС (Рисунке 8).

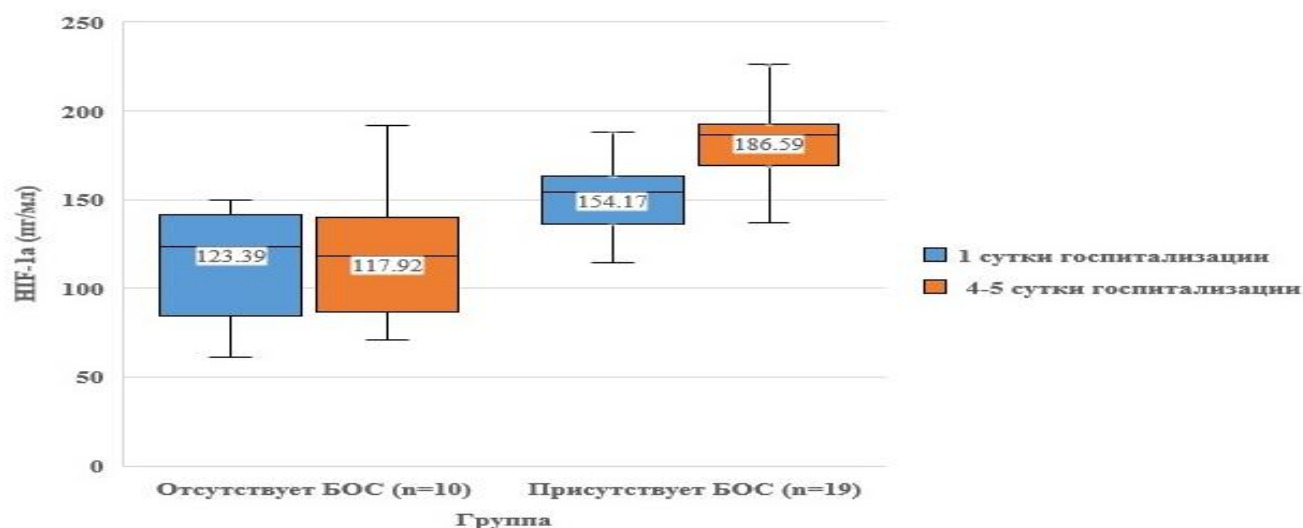


Рисунок 8 – Медиана уровня HIF-1 α в сыворотке крови на 1 и 4-5 сутки госпитализации в зависимости от наличия БОС, (n=29)

Несмотря на то, что все пациенты с БОС систематически получали бронхолитическую терапию (ипратропия бромид + фенотерол, ингаляции через небулайзер), у них отмечалось значимое нарастание концентрации HIF-1 α к 4-5 дню госпитализации ($p = 0,003$). У детей без БОС уровень HIF-1 α за тот же период оставался стабильным ($p = 1,000$).

Помимо ключевой роли в адаптации клеток и тканей к острой гипоксии, HIF-1 α является важным регулятором эритропоэза, а также оказывает

модулирующее влияние на воспаление и иммунный ответ. В связи с этим мы изучили связь сывороточной концентрации HIF-1 α с показателями клинического анализа крови и уровнем С-реактивного белка.

В ходе анализа была выявлена взаимосвязь уровня HIF-1 α с эритроцитарными показателями. У детей с количеством эритроцитов ниже возрастной нормы концентрация HIF-1 α был статистически значимо ниже, чем у детей с нормальным количеством эритроцитов ($p = 0,022$; (Me=85,56 [77,59; 111,05] и 127,38 [88,56; 148,46] пг/мл соответственно). Аналогичная картина наблюдалась при оценке среднего объёма эритроцита (MCV): у пациентов с повышенным MCV медиана концентрации HIF-1 α составила 85,56 [73,30; 128,79] пг/мл, а при нормальном MCV – 129,10 [89,56; 147,52] пг/мл ($p = 0,018$). Самые низкие значения HIF-1 α регистрировались при одновременном снижении числа эритроцитов и повышении MCV (Me = 82,73 [77,59; 85,56] пг/мл, $p < 0,001$).

Таким образом, HIF-1 α у детей с ОРИ в первые сутки госпитализации может рассматриваться как маркёр тканевой гипоксии, существующей в том числе на субклиническом уровне. С целью оптимизации возможностей выявления субклинической гипоксии у детей с острыми респираторными инфекциями была построена математическую модель, позволяющую прогнозировать уровень HIF-1 α по рутинным клинико-лабораторным показателям.

Модель разрабатывалась методом множественной линейной регрессии с выбором предикторов методами выбора наилучшего подмножества и пошагового включения.

Распределение значений HIF-1 α в обследованной выборке было близким к нормальному (тест Колмогорова–Смирнова: $d=0,083$, $p > 0,20$), преобразование зависимой переменной не требовалось. В качестве потенциальных независимых переменных рассматривались: возраст, пол, уровень поражения дыхательных путей (верхние или нижние), наличие пневмонии, бронхообструктивного синдрома, клинических признаков ДН, снижение сатурации кислорода ниже 95%

по данным ПО, снижение уровня эритроцитов и повышение MCV. Результаты представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Результаты множественной линейной регрессии для HIF-1 α (n=143)

	B	Ст. ошибка	Бета	t	p
Константа	81,96	4,78		16,45	< 0,001
Наличие бронхообструктивного синдрома	43,35	4,72	0,30	8,16	< 0,001
Уровень поражения дыхательных путей	28,30	5,94	0,56	5,04	< 0,001
Наличие повышения MCV	-11,88	5,97	-0,11	-1,94	0,048

Наблюдаемая зависимость HIF-1 α от включённых в модель независимых переменных описывается уравнением:

$$Y_{HIF-1\alpha} = 81,968 + 43,354X_{1\text{Наличие БОС}} + 28,298X_{2\text{Поражение нижних дых.путей}} - 11,888X_{3\text{Повышение MCV}} \quad (4)$$

Модель является статистически значимой ($F(3,139)=63,466$, $p < 0,001$). Коэффициент множественной корреляции для данной модели составил $R=0,736$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Коэффициент детерминации $R^2=0,578$, таким образом, полученная модель объясняет 57,8% вариаций показателя HIF-1 α . Согласно полученной модели, наибольший вклад в предсказание значения HIF-1 α вносит наличие БОС, вторым по значимости фактором является уровень поражения дыхательных путей. Влияние повышения MCV находится на границе статистической значимости, тем не менее, прослеживается отрицательная тенденция. Фактор инфляции дисперсии (VIF) для каждой из исследуемых переменных не превышает 5, что свидетельствует об отсутствии значимой мультиколлинеарности. Статистика Дарбина-Уотсона для данной модели составляет 1,933, что указывает на отсутствие значимой автокорреляции остатков. Для проверки устойчивости модели был проведён бутстреп-анализ с 1000 итераций. Направление связей оставалось стабильным, средний R^2 на бутстреп-выборках составил 0,576 и практически не отличаясь от

исходного, что указывает на отсутствие переобучения. Для MCV бутстреп-анализ продемонстрировал устойчивость отрицательного эффекта, хотя и с меньшей величиной в отдельных подвыборках. Таким образом, модель обладает хорошей внутренней валидностью и позволяет достаточно эффективно прогнозировать сывороточный уровень HIF-1 α у детей с ОРИ на основании клинических и лабораторных данных.

Согласно имеющимся у нас данным, оценка сывороточной концентрации HIF-1 α у детей с острыми респираторными инфекциями проведена в рамках нашего исследования впервые.

Проведённый анализ показал, что концентрация HIF-1 α была тесно связана с уровнем поражения респираторного тракта. Высокие значения HIF-1 α у детей с поражением нижних дыхательных путей отражают развитие у данных пациентов более выраженной тканевой гипоксии, по сравнению с детьми, у которых инфекционный процесс ограничивался верхними дыхательными путями. Отсутствие значимых различий уровня HIF-1 α в зависимости от конкретной нозологической формы (ВП и острый обструктивный бронхит) свидетельствует об универсальности патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития тканевой гипоксии при различных вариантах поражения органов дыхания.

Наиболее значимым фактором, определяющим сывороточную концентрацию HIF-1 α у детей с поражением нижних дыхательных путей, оказалось наличие бронхообструктивного синдрома, что подтверждено данными множественной линейной регрессии. Этот результат указывает на то, что бронхиальная обструкция вносит существенный вклад в развитие тканевой гипоксии и должна обязательно учитываться при оценке тяжести состояния ребенка. Значимость БОС подчёркивается нарастанием уровня HIF-1 α на 4-5 сутки госпитализации у детей с бронхиальной обструкцией, несмотря на адекватную патогенетическую терапию. В то же время, в отсутствие БОС уровень HIF-1 α оставался стабильным, не демонстрируя существенной тенденции к снижению, что указывает на пролонгированное влияние гипоксии на

метаболические процессы в тканях организма даже в отсутствие клинически выраженной бронхиальной обструкции.

Важно отметить отсутствие клинически значимой связи между сывороточной концентрацией HIF-1 α и признаками дыхательной недостаточности как клинически, так и по данным пульсоксиметрии. Это отражает низкую чувствительность традиционных клинико-инструментальных критериев дыхательной недостаточности для выявления гипоксии на тканевом уровне, метаболические эффекты которой могут проявляться уже на субклинической стадии.

Так как экспрессия HIF-1 α напрямую связана с обеспечением тканей кислородом, его уровень в сыворотке крови коррелирует с тяжестью тканевой гипоксии. Однако рутинное определение данного показателя на текущий момент недоступно. Для оптимизации подходов к диагностике субклинической гипоксии у детей с острыми респираторными инфекциями нами была разработана математическая модель, позволяющая опосредованно, через прогнозирование уровня HIF-1 α , оценить степень тканевой гипоксии. Учитывая небольшой размер выборки, данная модель нуждается во внешней валидации и потенциальной доработке. Однако уже на текущем этапе данная она позволяет ориентировочно оценить степень тканевой гипоксии используя широкодоступные клинико-лабораторные параметры и может использоваться для выделения детей, требующих более тщательного мониторинга.

Малое количество имеющихся на текущий момент исследований HIF-1 α , особенно в детской популяции, не всегда позволяет делать однозначные клинические выводы. Однако с уверенностью можно сказать, что HIF-1 α является перспективным маркёром для дальнейших фундаментальных и прикладных исследований в педиатрии.

Одним из актуальных направлений исследований является изучение опосредуемых HIF-1 α процессов адаптации к острой гипоксии в рамках иммунной системы и их влияние на иммунный ответ при инфекционных заболеваниях. Регуляторное влияние белков семейства HIF на активность

миелоидных клеток врождённого иммунитета установлено во многих исследованиях, его роль в адаптивном иммунитете однако остаётся недостаточно изученной. Одним из подходов к оценке состояния адаптивного звена иммунной системы является определение Т-рецепторных эксцизионных колец (TREC) и каппа-делеционных рекомбинационных эксцизионных колец (KREC) — маркёров продукции и созревания новых Т- и В-лимфоцитов в тимусе и костном мозге. Использование данного подхода предоставляет возможность оценить функциональное состояние адаптивного звена иммунной системы у детей с острыми респираторными инфекциями в условиях гипоксии.

3.3 Оценка уровня TREC и KREC у детей с внебольничной пневмонией и острыми респираторными инфекциями

Мы провели анализ уровня TREC и KREC в сухих пятнах крови у 105 детей с внебольничной пневмонией (ВП), 75 детей с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) и 89 условно здоровых детей, госпитализированных планово в отделения соматического профиля без признаков воспалительных заболеваний (группа сравнения). Половозрастной состав исследуемых групп представлен в Таблице 17.

Таблица 17 – Половозрастной состав исследуемых групп (n=269), n (%)

Показатель		Группа		
		ВП (n=105)	ОРВИ (n=75)	Группа сравнения (n=89)
Пол	Мальчики	55 (52,4)	49 (65,3)	49 (55,1)
	Девочки	50 (47,6)	26 (34,7)	40 (44,9)
Возраст	1-5 лет	42 (40,0)	38 (50,7)	29 (32,6)
	6-12 лет	50 (47,6)	28 (37,3)	30 (33,7)
	13-17 лет	13 (12,4)	9 (12,0)	30 (33,7)

Группы были сопоставимы по полу ($p > 0,05$). Принимая во внимание известную возрастную динамику концентраций TREC и KREC, анализ данных маркёров проводили отдельно для каждой возрастной категории.

Дети с ВП поступали в стационар в более поздние сроки от начала заболевания по сравнению с пациентами с ОРВИ: времени от появления симптомов до госпитализации составила 6,00 [3,00; 7,00] и 4,00 [1,00; 6,50] дней соответственно, ($p < 0,001$).

Как и следовало ожидать, для детей с ВП была характерна более яркая клиническая симптоматика, чем для детей с ОРВИ: при поступлении у них чаще регистрировалась фебрильная лихорадка (81,9% случаев ВП и 57,3% случаев ОРВИ) и дыхательная недостаточность (57,1% случаев ВП и 21,3% случаев ОРВИ, $p < 0,001$ для обоих сравнений).

Уровень СРБ был значимо выше в группе детей с ВП: медиана 16,70 [7,80; 58,90] мг/л по сравнению с 7,80 [1,15; 20,05] мг/л при ОРВИ ($p < 0,001$).

Дети с ВП проводили в стационаре в среднем больше времени, чем пациенты с ОРВИ: медиана длительности госпитализации у детей с ВП составляла 5,00 [3,00; 6,00] дней, у детей с ОРВИ – 3,00 [2,00; 5,00], ($p < 0,001$).

Во всех группах половых различий уровня TREC и KREC в сухих пятнах крови не наблюдалось. Наличие фоновых хронических заболеваний и сопутствующей патологии также не оказывало статистически значимого влияния на уровни исследуемых маркёров ($p > 0,05$).

Результаты анализа концентрации TREC в группах исследования с учётом возраста представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Концентрация TREC (коп./ 10^5 лейкоцитов) в группах исследования с учётом возрастной категории, ($n=269$); Me [Q1; Q3]

Возраст	Параметр	Группа		
		ВП	ОРВИ	Сравнение
1-5 лет	Me [Q1; Q3]	315,50* [163,00; 549,50]	341,50* [132,00; 616,75]	1360,00 [722,00; 2620,00]

Продолжение Таблицы 18

6-12 лет	Me [Q1; Q3]	134,00* [86,08; 206,75]	162,00* [77,70; 231,00]	705,50 [418,75; 1187,50]
13-17 лет	Me [Q1; Q3]	149,00* [70,10; 229,00]	705,50** [418,75; 1187,50]	361,00 [229,25; 563,50]
Примечание: * – $p < 0,001$ при сравнении с группой сравнения ** – $p < 0,01$ при сравнении с группой сравнения				

Концентрация TREC у детей с ВП и ОРВИ была существенно ниже, чем в группе сравнения, во всех возрастных категориях. Значимых различий по уровню TREC между детьми с ВП и ОРВИ не выявлено.

Тенденция к снижению концентрации TREC с возрастом наблюдалась во всех группах. Наиболее выражены они были в группе сравнения: значимые различия ($p < 0,01$) при попарном сравнении отмечались во всех возрастных категориях. В группах детей с ВП и ОРВИ концентрация TREC у детей от 1 до 5 лет была значимо выше, чем у детей старших возрастных категорий ($p < 0,01$ для группы ВП и $p < 0,05$ для группы ОРВИ), в то время как между детьми от 6 до 12 лет и подростками от 13 до 17 лет значимых различий по уровню TREC не наблюдалось ($p > 0,05$).

При объединении групп ВП и ОРВИ в общую группу ОРИ (учитывая отсутствие различий между ними) кратность снижения TREC относительно группы сравнения составила: в возрасте 1–5 лет — в 4,2 раза ($Me_{ОРИ} = 324,50$ [158,75; 571,75] коп./ 10^5 лейкоцитов; $p < 0,001$); в возрасте 6–12 лет — в 5,3 раза ($Me_{ОРИ} = 134,00$ [85,75; 219,25] коп./ 10^5 лейкоцитов; $p < 0,001$). у подростков 13–17 лет различия были менее выраженными: уровень TREC у детей с ОРИ был в среднем в 2,3 раза ниже, чем в группе сравнения ($Me_{ОРИ} = 155,50$ [72,00; 230,50] коп. $\times 10^5$ лейкоцитов; $p < 0,001$).

ROC-анализ показал, что уровень TREC обладал высокой дискриминационной способностью для дифференциации пациентов с ОРИ и группы сравнения во всех возрастных категориях ($AUC_{1-5 \text{ лет}} = 0,880$; 95% ДИ: 0,795 – 0,965; $AUC_{6-12 \text{ лет}} = 0,919$; 95% ДИ: 0,849 – 0,989; $AUC_{13-17 \text{ лет}} = 0,840$; 95% ДИ: 0,733 – 0,947; $p < 0,001$ во всех случаях) (Рисунок 9).

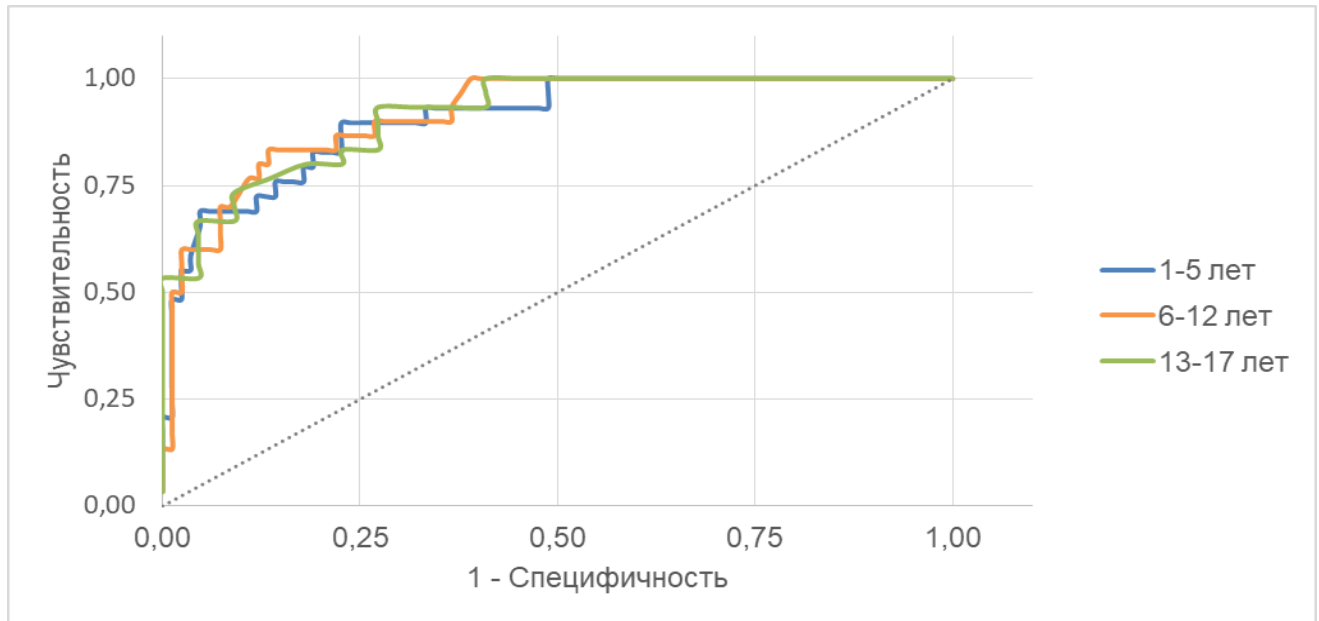


Рисунок 9 – ROC-кривые, характеризующие дискриминационную способность концентрации TREC (коп./ 10^5 лейкоцитов) при диагностике ОРИ в зависимости от возрастной категории

Оптимальные пороговые значения концентрации TREC были определены с помощью расчета индекса Юдена. Для детей в возрасте от 1 до 5 лет оно составило 570 коп./ 10^5 лейкоцитов и обеспечивало чувствительность 75,0%, специфичность 86,2%. В возрастной категории от 6 до 12 лет максимальное значение индекса Юдена соответствовало концентрации TREC 370 коп./ 10^5 лейкоцитов, чувствительность при данном значении составляла 89,7%, специфичность - 83,3%. У подростков от 13 до 17 лет индекс Юдена был максимальным для значения cut-off равном 240 коп./ 10^5 лейкоцитов, чувствительность и специфичность при данном пороговом значении составляли 81,8% и 70,0%, соответственно.

Аналогично была проанализирована концентрации KREC в сухих пятнах крови в группах исследования, полученные данные представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Концентрация KREC (коп./10⁵ лейкоцитов) в группах исследования с учётом возрастной категории, (n=269); Me [Q1; Q3]

Возраст	Параметр	Группа		
		ВП	ОРВИ	Сравнение
1-5 лет	Me [Q1; Q3]	826,00* [474,75; 1217,50]	1135,00** [559,00; 2047,50]	2050,00 [1132,50; 3070,00]
6-12 лет	Me [Q1; Q3]	505,00* [318,75; 756,00]	527,00* [367,50; 772,75]	1200,00 [764,75; 1610,00]
13-17 лет	Me [Q1; Q3]	272,00** [158,00; 375,00]	285,00 [220,00; 462,00]	579,00 [378,75; 931,50]
Примечание: * – $p < 0,001$ при сравнении с группой сравнения ** – $p < 0,05$ при сравнении с группой сравнения				

Концентрация KREC была значимо ниже у детей с ВП по сравнению с группой сравнения во всех возрастных категориях. У пациентов с ОРВИ достоверное снижение уровня KREC отмечено в возрастных группах 1–5 и 6–12 лет. У подростков 13–17 лет различия не достигали статистической значимости. Значимых различий по концентрации KREC между группами ВП и ОРВИ не выявлено ($p > 0,05$ во всех возрастах).

Как и в случае с TREC, уровень KREC снижался с возрастом, однако возрастная динамика KREC была более сглаженной, на что указывает больший диапазон пересечения межквартильных интервалов. Наиболее отчётливые возрастные различия, как и для TREC, наблюдались в группе сравнения ($p < 0,01$ для всех попарных сравнений).

ROC-анализ показал, что концентрация KREC обладает удовлетворительной дискриминационной способностью в отношении дифференциации детей с ОРВИ и здоровых сверстников во всех возрастных категориях: $AUC_{1-5 \text{ лет}} = 0,710$; 95% ДИ: 0,593; 0,827; $AUC_{6-12 \text{ лет}} = 0,787$; 95% ДИ: 0,682; 0,892; $AUC_{13-17 \text{ лет}} = 0,763$; 95% ДИ: 0,635; 0,891; $p < 0,01$ для всех трёх значений (Рисунок 10).

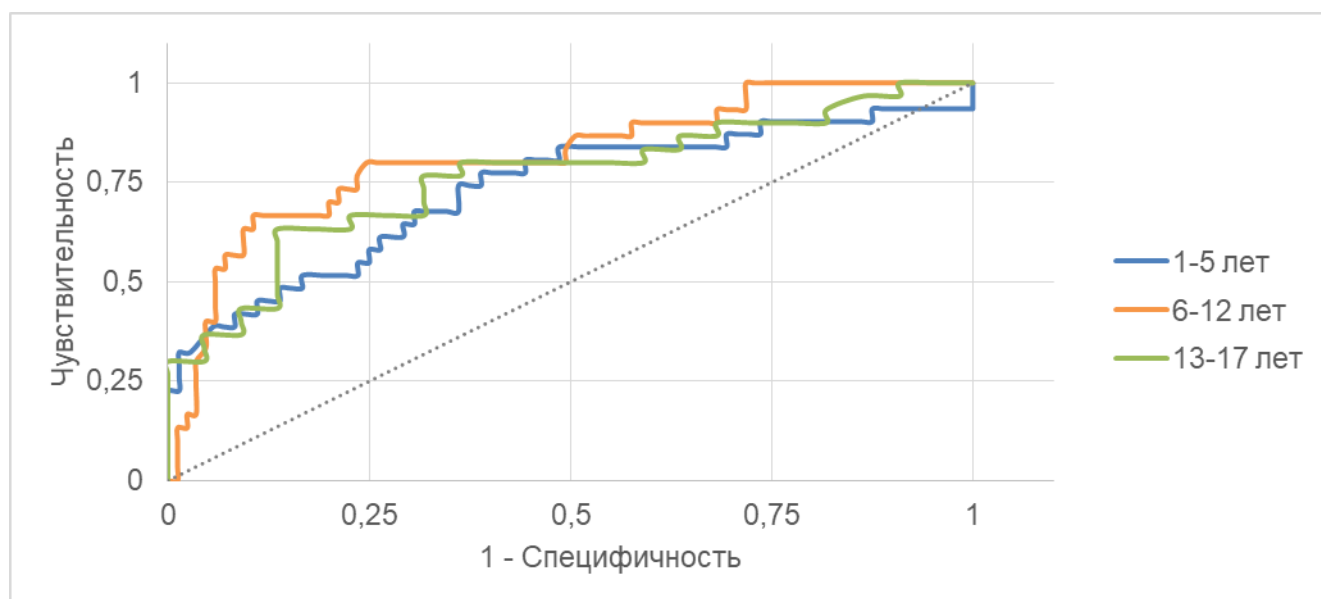


Рисунок 10 – ROC-кривые, характеризующие дискриминационную способность концентрации KREC (коп./ 10^5 лейкоцитов) при диагностике ОРВИ в зависимости от возрастной категории

Для возрастной категории от 1 до 5 лет пороговое значение концентрации KREC, установленное при помощи индекса Юдена, было равно 1300 коп./ 10^5 лейкоцитов, чувствительность при данном пороговом значении составляла 66,2%, а специфичность - 71,4%. Оптимальное пороговое значение концентрации KREC для возрастной категории от 6 до 12 лет составило 950 коп./ 10^5 лейкоцитов, чувствительность и специфичность при данном пороговом значении составляли 87,2% и 66,7% соответственно. Оптимальная точка cut-off для возрастной категории от 13 до 17 лет определялась при концентрации KREC на уровне 520 коп./ 10^5 лейкоцитов, чувствительность при данном значении cut-off составляла 86,4%, специфичность - 63,3%.

Поскольку статистически значимые различия концентраций TREC и KREC между нозологическими группами (ВП и ОРВИ) отсутствовали, все пациенты с острой респираторной инфекцией в каждой возрастной категории были разделены на квартили отдельно по уровню TREC и отдельно по уровню KREC. Результаты расчета медианы и границ квартилей представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Медиа и границы квартилей концентрации TREC (коп./10⁵ лейкоцитов) и KREC (коп./10⁵ лейкоцитов) в зависимости от возрастной категории (n=180)

Показатель	Параметр	Возрастная категория		
		1-5 лет (n=80)	6-12 лет (n=78)	13-17 лет (n=22)
TREC	Min.	16,70	12,20	27,20
	Q1	158,75	85,75	72
	Me	324,5	134	155,5
	Q3	571,75	219,25	230,5
	Max.	2710,00	1690,00	415,00
KREC	Min.	79,50	104,00	46,90
	Q1	496,5	340,5	165
	Me	964	527	278,5
	Q3	1670	767,75	458,75
	Max.	6760	4840,00	881,00

В соответствии с приведёнными параметрами пациенты были распределены по квартилям. В каждом квартиле как по TREC, так и по KREC присутствовали дети и с внебольничной пневмонией, и с ОРВИ. Статистически значимых различий в распределении нозологических форм между квартилями не обнаружено ($p > 0,05$ для всех сравнений).

Анализ связи уровня TREC с клиническими характеристиками выявил ряд закономерностей, которые проявлялись главным образом у детей с внебольничной пневмонией. Так, среди пациентов с ВП в возрасте от 1 до 5 лет дети, вошедших в 1 квартиль по концентрации TREC, поступали в стационар значительно раньше: медиана срока от начала заболевания до госпитализации составила у них 2,00 [1,25; 4,50] дня, у пациентов из 2–4 квартилей – 7,00 [4,75; 7,25] дня ($p = 0,002$). В других возрастных группах при ВП подобной зависимости не отмечалось. У детей с ОРВИ во всех возрастах сроки госпитализации не зависели от уровня TREC.

У больных ВП, относящихся к 1 квартилю по уровню TREC, достоверно чаще регистрировалась дыхательная недостаточность при поступлении: 81,5% по сравнению с 48,7% в группе 2–4 квартилей ($p = 0,003$). В то же время у пациентов с ОРВИ частота дыхательной недостаточности не различалась в зависимости от квартиля по TREC. Фебрильная лихорадка встречалась одинаково часто во всех квартилях TREC как при ВП, так и при ОРВИ.

В отличие от TREC, уровень KREC не продемонстрировал значимых ассоциаций ни со сроками госпитализации, ни с клиническими параметрами (дыхательная недостаточность, лихорадка), ни в одной из исследуемых групп.

Результаты оценки взаимосвязи между уровнем TREC и показателями лейкоцитарной формулы представлены на Рисунке 11.

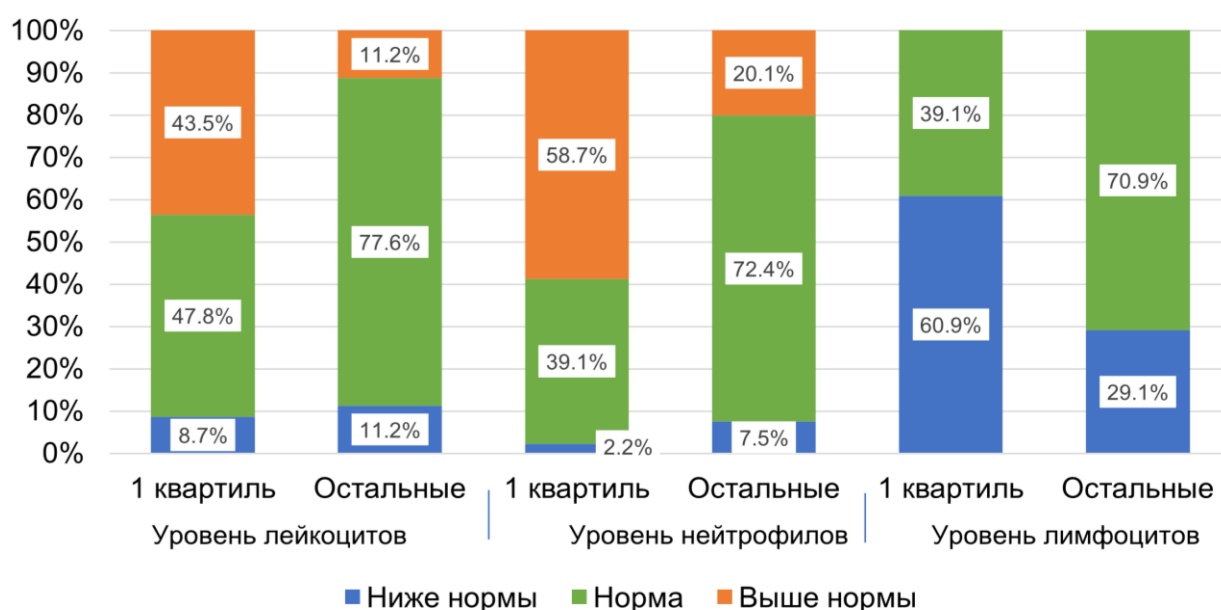


Рисунок 11 – Лейкоцитарная формула в зависимости от уровня TREC, %

У 43,5% детей, входящих в 1 квартиль по концентрации TREC, отмечалось повышение уровня лейкоцитов по сравнению с возрастной нормой, среди пациентов 2-4 квартилей лейкоцитоз наблюдался у 11,2% детей ($p < 0,001$). Статистически значимых различий по уровню лейкоцитов между детьми,

входящими в квартили 2-4 не наблюдалось ($p > 0,05$). Сходная закономерность прослеживалась и для уровня нейтрофилов: нейтрофилёз наблюдался у 58,7% детей из 1 квартиля по уровню TREC, и только у 20,1% пациентов из 2-4 квартилей ($p < 0,001$). Внутри группы 2–4 квартилей частота нейтрофилёза также была сопоставима ($p > 0,05$).

В отношении лимфоцитов наблюдалась обратная картина. У 60,9% детей, входящих в 1 квартиль по уровню TREC и 29,1% детей из 2-4 квартилей уровень лимфоцитов был ниже возрастной нормы ($p < 0,001$).

При анализе связи уровня KREC с показателями лейкоцитарной формулы статистически значимые различия обнаружены между детьми с концентрацией KREC ниже и выше медианы, что соответствует 1–2 квартилям и 3–4 квартилям соответственно (Рисунок 12).

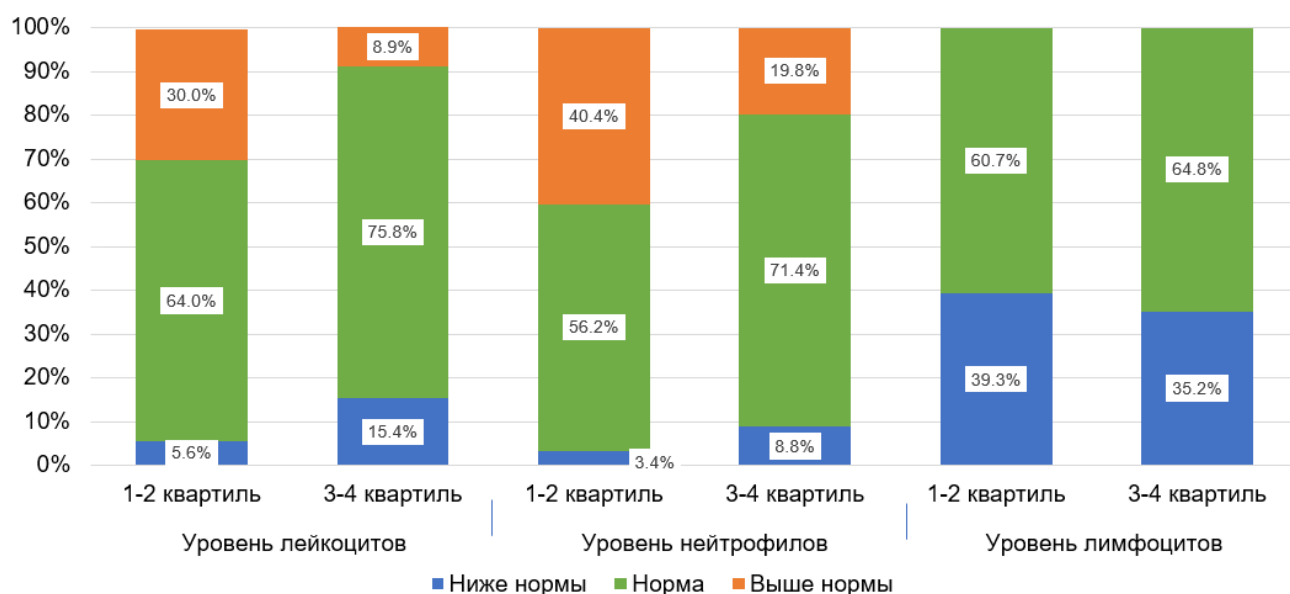


Рисунок 12 – Лейкоцитарная формула в зависимости от уровня KREC, %

Повышение уровня лейкоцитов выше возрастной нормы наблюдалось у 30,0% детей с уровнем KREC ниже медианы и 8,9% детей с уровнем KREC выше медианы ($p = 0,002$). При этом внутри групп, объединяющих 1 и 2 квартили, а

также 3 и 4 квартили, значимых различий по частоте лейкоцитоза не выявлено ($p > 0,05$).

Сходная закономерность отмечена и для нейтрофилов: нейтрофилёз регистрировался у 40,4% детей с KREC ниже медианы и у 19,8% детей с KREC выше медианы ($p = 0,002$). Различий между смежными квартилями (1 и 2, а также 3 и 4) по данному показателю также не установлено ($p > 0,05$).

В отличие от лейкоцитов и нейтрофилов, уровень лимфоцитов не зависел от концентрации KREC — существенных различий между анализируемыми группами не наблюдалось.

Учитывая, что как низкий уровень TREC, так и низкий уровень KREC ассоциировались с более выраженными изменениями лейкоцитарной формулы, мы отдельно проанализировали группу детей, одновременно входивших в 1 квартиль по обоим маркерам. В этой подгруппе повышение уровня лейкоцитов выше возрастной нормы отмечалось у 45,5% пациентов, что было существенно чаще, чем у остальных детей (15,8%; $p = 0,004$). Нейтрофилёз наблюдался у 63,6% детей данной группы по сравнению с 25,3% среди всех прочих пациентов ($p < 0,001$).

Результаты анализа уровня СРБ в зависимости от квартилей TREC и KREC представлены на Рисунках 13 и 14.

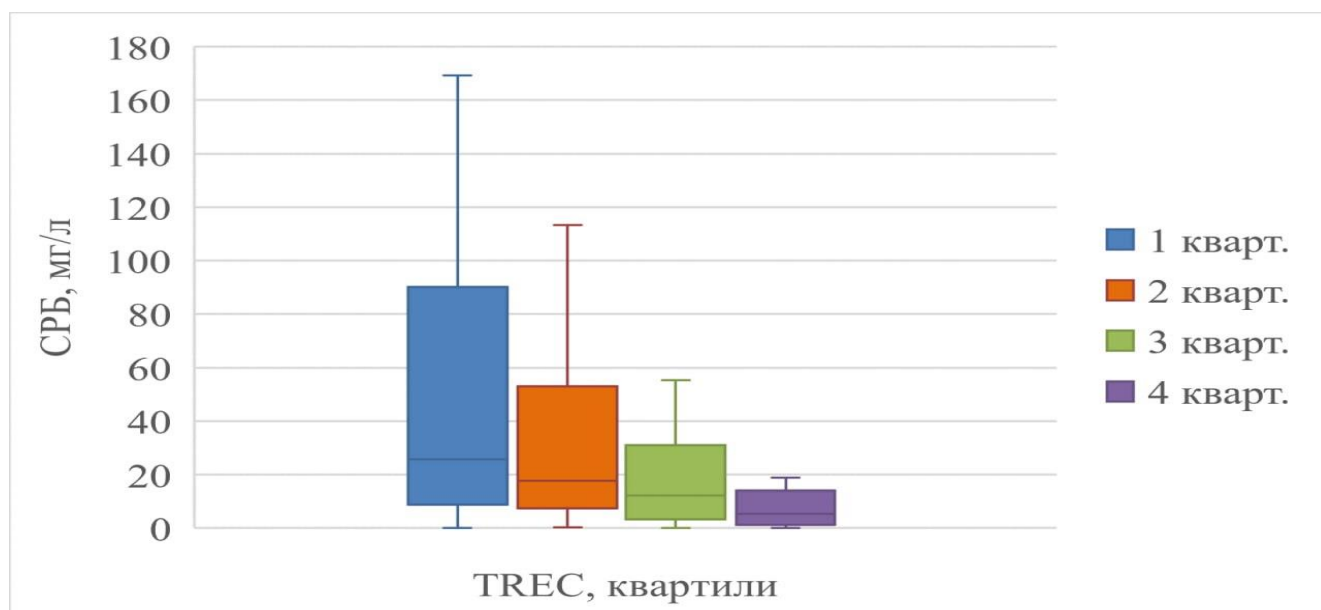


Рисунок 13 – Уровень С-реактивного белка в зависимости от квантиля по TREC, (n=180)

Уровень СРБ статистически значимо различался в зависимости от квантиля по концентрации TREC ($p < 0,001$). Наибольшая медиана СРБ зарегистрирована у детей с наименьшей концентрацией TREC (1 квантиль: Me=25,70 [8,83; 89,27] мг/л), наименьшая – у пациентов с максимальными значениями TREC (4 квантиль: Me=5,30 [1,38; 13,65] мг/л). По мере увеличения концентрации TREC наблюдалось постепенное снижение уровня СРБ: соседние квантили не имели статистически значимых различий между собой ($p > 0,05$), тогда как различия между 1-м и 3-м, 1-м и 4-м, а также 2-м и 4-м квантилями были значимыми ($p < 0,05$). Медиана СРБ у детей, входящих в 1 квантиль по уровню TREC более чем в 2 раза превышала таковую в объединённой группе 2–4 квантилей (11,35[3,25; 24,07] мг/л, $p < 0,001$).

При проведении ROC-анализа, было установлено, что уровень СРБ является статистически значимым предиктором низкого уровня TREC (1 квантиль) (AUC = 0,668; 95% ДИ: 0,572; 0,763, $p < 0,001$). Максимальное значение индекса Юдена соответствовало пороговому значению СРБ 20 мг/л. Чувствительность уровня СРБ для определения снижения TREC при данном пороговом значении

составляла 71,6%, специфичность; 56,5%. Уровень СРБ выше 20 мг/л регистрировался у 56,5% детей, входящих в 1 квартиль по уровню TREC и только у 29,1% пациентов 2-4 квартилей. Доля таких детей в 4 квартиле была наименьшей – 10,9%.

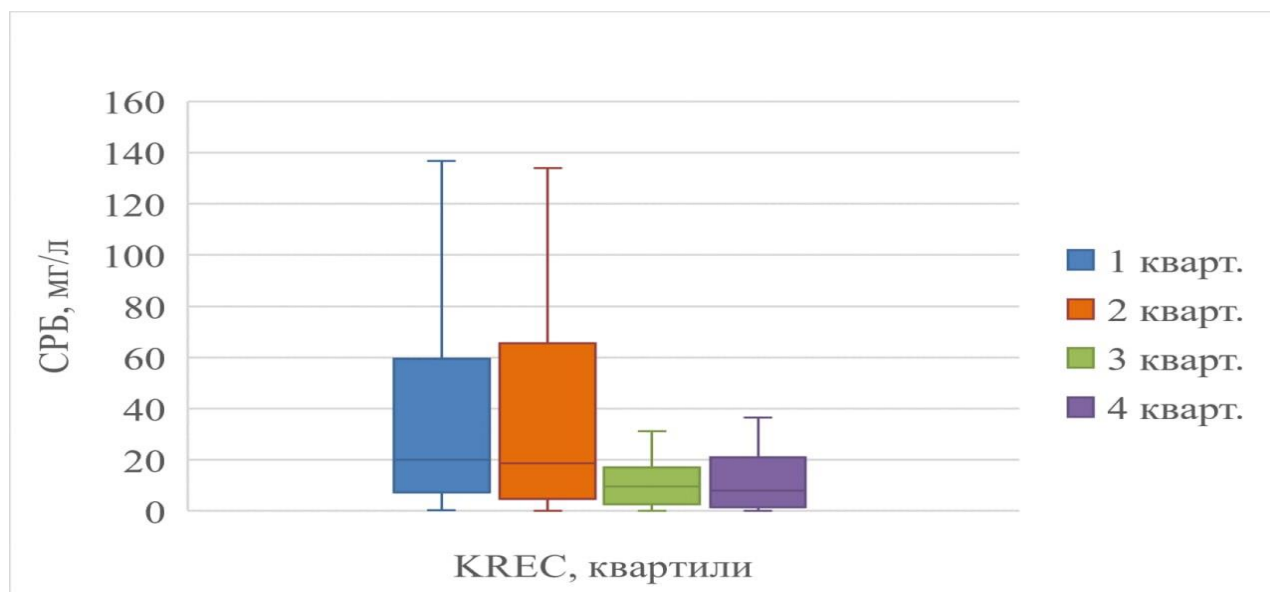


Рисунок 14 – Уровень С-реактивного белка в зависимости от квартиля по KREC, (n=180)

При анализе связи уровня СРБ с квартилем KREC были выявлены статистически значимые различия между группами, разделёнными по медиане концентрации KREC. Медиана СРБ у детей 1-2 квартиля по KREC составила 19,80 [6,60; 61,40] мг/л, у детей 3-4 квартилей – 8,90 [2,55; 18,15] мг/л соответственно, $p < 0,001$). При этом внутри смежных квартилей (1-2 и 3-4) значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$).

По данным ROC-анализа, уровень СРБ продемонстрировал статистически значимую, хотя и умеренную способность предсказывать снижение KREC ($AUC = 0,620$; 95% ДИ: 0,522; 0,717, $p = 0,016$). Также, как и в случае с TREC, максимальное значение индекса Юдена соответствовало пороговому значению СРБ 20 мг/л. Чувствительность и специфичность при данном значении составляли 69,4% и 52,2%, соответственно. Значения СРБ выше 20 мг/л регистрировались у

30,6% детей, входящих во 2-4 квартили по уровню KREC и 52,2% детей, входящих в 1 квартиль по уровню KREC, $p = 0,009$.

При выделении в отдельную группу детей, входящих в 1 квартиль как по уровню TREC, так и по уровню KREC, медиана уровня СРБ в данной группе составила 40,05 [11,20; 91,60] мг/л, что было существенно выше, чем у остальных пациентов – 11,85 [3,58; 29,38] мг/л ($p = 0,004$). ROC-анализ показал, что уровень СРБ может статистически значимо предсказывать одновременное снижение TREC и KREC ($AUC = 0,691$; 95% ДИ: 0,562; 0,819, $p = 0,004$). При пороговом значении уровня СРБ 20 мг/л чувствительность и специфичность составили 68,4% и 63,6% процентов соответственно. Уровень СРБ выше 20 мг/л имели 63,6% детей, входящих в 1 квартиль по уровню TREC и KREC и 32,3% детей, не входящих в данную категорию.

При сравнении длительности госпитализации детей с различным уровнем TREC было установлено, что дети, вошедшие в 1 квартиль, проводили в стационаре в среднем на 2 дня больше, чем у детей с более высоким уровнем TREC (Me – 6,00 [5,00; 8,75] и 4,00 [3,00; 5,00] дней соответственно, $p = 0,022$).

На основании вышеизложенных данных с помощью множественной линейной регрессии были построены модели зависимости концентрации TREC и KREC в сухих пятнах крови от показателей клинической картины нозологической подгруппы, клинических и лабораторных данных.

В рамках проведённого анализа в качестве независимых переменных рассматривались: возраст, пол, нозологическая подгруппа (в виде фиктивных переменных: наличие ОРВИ, наличие ВП), наличие фоновых заболеваний, наличие сопутствующих заболеваний, наличие дыхательной недостаточности, абсолютное количество эритроцитов (кл/мкл), абсолютное количество лейкоцитов (кл/мкл), абсолютное количество нейтрофилов (кл/мкл), абсолютное количество лимфоцитов (кл/мкл), уровень СРБ (мг/л).

При построении корреляционной матрицы для независимых непрерывных переменных (возраст, абсолютное количество эритроцитов, абсолютное количество лейкоцитов, абсолютное количество нейтрофилов, абсолютное

количество лимфоцитов, уровень СРБ) статистически значимая корреляционная связь высокой тесноты наблюдалась между абсолютным количеством лейкоцитов и абсолютным количеством нейтрофилов ($r=0,93$, $p = 0,001$), что было учтено при составлении моделей. Существенной корреляционной связи между другими переменными не установлено.

Распределение значений TREC в сухих пятнах крови у участников исследования отклонялось от нормального (тест Колмогорова-Смирнова: $d=0,29$, $p < 0,01$). В связи с этим для проведения регрессионного анализа было проведено преобразование данной переменной с использованием метода Бокса-Кокса. Полученное уравнение преобразования переменной имело следующий вид:

$$TREC_{BC} = (Y_{TREC}^{\lambda} - 1) \div \lambda; \lambda \cong -0,00630 \quad (5)$$

Результирующая переменная имела распределение, близкое к нормальному (тест Колмогорова-Смирнова: $d=0,03065$, $p > 0,2$).

Построение модели производилось методом пошагового исключения независимых переменных. Результаты представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты множественной линейной регрессии для TREC_BC ($n=269$)

	В	Ст. ошибка	Бета	t	p
Константа	7,30	0,20		35,72	< 0,001
Наличие ВП	-1,19	0,12	-0,50	-9,51	< 0,001
Наличие ОРВИ	-1,17	0,14	-0,46	-8,64	< 0,001
Возраст	-0,086	0,01	-0,34	-7,10	< 0,001
Абс. кол-во лейкоцитов	-0,08	0,01	-0,33	-7,13	< 0,001
Абс. кол-во лимфоцитов	0,20	0,04	0,23	4,75	< 0,001

Наблюдаемая зависимость TREC_BC от включённых в модель независимых переменных описывается уравнением:

$$\begin{aligned}
 Y_{TREC_BC} = & 7,301 - 1,186X_{1(\text{Наличие ВП})} - 1,168X_{2(\text{Наличие ОРВИ})} \\
 & - 0,086X_{3(\text{Возраст})} - 0,084X_{4(\text{Абс. кол-во лейкоцитов})} \\
 & + 0,200X_{5(\text{Абс. кол-во лимфоцитов})}
 \end{aligned}
 \tag{6}$$

Модель является статистически значимой ($F(5,263)=60,612$, $p < 0,001$). Коэффициент множественной корреляции для данной модели составил $R=0,731$, это соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Коэффициент детерминации $R^2= 0,535$, таким образом полученная модель объясняет 53,5% вариаций показателя TREC_BC. Согласно полученной модели, наибольший вклад в предсказание значения TREC_BC вносит принадлежность к определённой нозологической подгруппе, при этом наличие пневмонии оказывает более выраженный отрицательный эффект на уровень TREC_BC, чем наличие ОРВИ. Наличия острой респираторной инфекции превосходит по степени своего влияния на уровень TREC_BC возраст. Уровень лейкоцитов оказывает умеренное отрицательное, а уровень лимфоцитов; умеренное положительное влияние на уровень TREC_BC. Фактор инфляции дисперсии (VIF) для каждой из исследуемых переменных не превышает 5, что свидетельствует об отсутствии значимой проблемы мультиколлинеарности. Статистика Дарбина-Уотсона для данной модели составляет 1,921, что указывает на отсутствие значимой автокорреляции остатков. Таким образом, данная модель может использоваться для предсказания уровня TREC.

Аналогичным образом была построена модель множественной линейной регрессии для KREC. Распределение значений KREC в сухих пятнах крови также не соответствовало нормальному (тест Колмогорова-Смирнова: $d= 0,17$, $p < 0,01$). Была проведена трансформация данной переменной с использованием метода Бокса-Кокса. Полученное уравнение трансформации переменной имело следующий вид:

$$KREC_{BC} = (Y_{KREC}^{\lambda} - 1) \div \lambda; \lambda \cong 0,07829 \tag{7}$$

Результирующая переменная имела распределение, близкое к нормальному (тест Колмогорова-Смирнова: $d=0,02441$, $p > 0,2$).

Построение модели производилось методом пошагового исключения независимых переменных. Результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Результаты множественной линейной регрессии для KREC_BC (n=269)

	В	Ст. ошибка	Бета	t	p
Константа	11,02	0,21		51,53	< 0,001
Возраст	-0,18	0,18	-0,52	-10,31	< 0,001
Наличие ВП	-1,12	0,19	-0,36	-5,99	< 0,001
Наличие ОРВИ	-0,78	0,21	-0,23	-3,75	< 0,001
Абс. кол-во нейтрофилов	-0,08	0,02	-0,20	-3,84	< 0,001

Полученная модель множественной линейной регрессии описывается уравнением:

$$Y_{KREC_BC} = 11,021 - 1,177X_1(\text{Возраст}) - 1,123X_2(\text{Наличие ВП}) - 0,780X_3(\text{Наличие ОРВИ}) - 0,076X_4(\text{Абс. кол-во нейтрофилов}) \quad (8)$$

Построенная модель множественной линейной регрессии является статистически значимой ($F(5,263)=60,612$, $p < 0,001$). Коэффициент множественной корреляции для данной модели составил $R=0,612$, что соответствует заметной тесноте связи по шкале Чеддока. Коэффициент детерминации $R^2= 0,375$, таким образом полученная модель объясняет 37,5% дисперсии KREC_BC. В отличие от TREC_BC, согласно полученной модели, наибольший процент дисперсии KREC_BC объясняется возрастом. Принадлежность к определённой нозологической подгруппе оказывает меньшее влияние на значение KREC_BC, наличие пневмонии имеет больший эффект на уровень KREC_BC, чем наличие ОРВИ. Уровень нейтрофилов оказывал умеренное отрицательное влияние на значение KREC_BC. Фактор инфляции дисперсии (VIF) не превышает 5 ни для одной из исследуемых переменных, что

говорит об отсутствии значимой проблемы мультиколлинеарности. Статистика Дарбина-Уотсона для данной модели составляет 1,737, что указывает на отсутствие значимой автокорреляции остатков. Таким образом, данная модель может использоваться для предсказания уровня KREC.

Основным результатом данного этапа исследования стало выявление существенного снижения уровней как TREC, так и KREC у детей с острыми респираторными инфекциями по сравнению со здоровыми сверстниками. Эта закономерность отражает системное угнетение продукции наивных Т- и В-лимфоцитов на фоне инфекционного процесса и может быть обусловлена как перераспределением ресурсов иммунной системы, так и прямым влиянием инфекционного агента и провоспалительных медиаторов на лимфоидные органы. Снижение концентрации TREC и KREC наблюдалось во всех возрастных категориях и не зависело от наличия сопутствующей патологии, что подтверждает его связь именно с основным заболеванием.

ROC-анализ показал, что определение TREC и KREC позволяет с высокой достоверностью дифференцировать детей с острой респираторной инфекцией от здоровых сверстников. При этом площадь под ROC-кривой для TREC была больше во всех возрастных группах, что даёт основание рассматривать TREC как более чувствительный и специфичный маркёр напряжённости иммунного ответа при острых инфекционных заболеваниях у детей.

Уменьшение концентрации TREC и KREC при острой респираторной инфекции происходило на фоне естественного возрастного снижения этих показателей и частично нивелировало физиологические возрастные различия. Наиболее отчётливая возрастная динамика концентраций TREC и KREC сохранялась в группе сравнения. Наибольшая степень снижения по сравнению со здоровыми сверстниками зарегистрирована у детей младшей возрастной категории (1–5 лет), что свидетельствует об особой уязвимости процессов лимфопоэза в раннем возрасте.

Статистически значимых различий по уровням TREC и KREC между детьми с внебольничной пневмонией и ОРВИ не выявлено. Вместе с тем ряд

ассоциаций с клинико-anamнестическими данными прослеживался исключительно в группе детей с внебольничной пневмонией, причём наиболее устойчиво они проявлялись в возрастной категории 1–5 лет. Так, низкий уровень TREC (1-й квартиль) у детей младшего возраста с внебольничной пневмонией был ассоциирован с более острым началом заболевания (меньший временной интервал от появления первых симптомов до госпитализации), большей продолжительностью стационарного лечения и более частым развитием дыхательной недостаточности, что в совокупности указывает на более тяжёлое течение болезни.

Обнаружена также выраженная отрицательная связь между концентрациями TREC, KREC и уровнем С-реактивного белка. Наиболее высокие значения СРБ зафиксированы у детей, одновременно входивших в 1-й квартиль по обоим маркерам. Это ещё раз подчёркивает наличие тесной зависимости между интенсивностью лимфопозиза и выраженностью системного воспаления, которая во многом определяет тяжесть течения инфекции.

Таким образом, согласно полученным данным, наибольшую клиническую значимость определение TREC и KREC имеет для прогнозирования тяжести течения внебольничной пневмонии у детей до 5 лет. Учитывая наиболее высокие риски неблагоприятных исходов именно в этой возрастной группе, исследование TREC и KREC у данной категории пациентов представляется особенно целесообразным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые респираторные инфекции традиционно являются одной из наиболее распространённых групп заболеваний у детей [14, 30].

Из всех острых респираторных инфекций в педиатрической популяции пневмония выделяется наибольшей тяжестью течения, потребностью в стационарном лечении, и значительной летальностью, особенно в возрастной категории до 5 лет [34].

Этиологическая структура внебольничных пневмоний у детей не универсальна и существенно различается в зависимости от возраста, региона, охвата вакцинацией, а также изменяется с течением времени [1, 15, 33, 38–40]. В 2023–2024 годах в этиологической структуре лабораторно подтверждённых случаев внебольничной пневмонии у детей в Российской Федерации отмечен существенный рост доли инфекций, вызванных *Mycoplasma pneumoniae* [36, 37].

Диагностика, этиологическая верификация и прогнозирование тяжести течения внебольничной пневмонии у детей зачастую сопряжены со значительными трудностями. Клинические проявления внебольничной пневмонии у детей часто неспецифичны и могут имитировать другие распространённые заболевания, а их комбинация и выраженность меняются на разных стадиях течения патологического процесса [3, 31]. Микробиологическая верификация типичных возбудителей внебольничной пневмонии представляет сложности в связи с практической невозможностью получения у детей образцов отделяемого из нижних дыхательных путей, высокой частотой бессимптомной колонизации верхних дыхательных путей, низкой чувствительностью посева крови [30]. Несколько более благоприятная ситуация складывается с этиологической диагностикой пневмоний, вызванных атипичными возбудителями (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) в связи с возможностью более широкого применения молекулярно-генетических и серологических методов [87].

Важным фактором прогноза тяжести течения внебольничной пневмонии у детей является наличие гипоксии. На текущий момент, оценка наличия гипоксии в рамках острых респираторных заболеваний у детей в основном осуществляется на основании клинических данных с опорой на выявление признаков дыхательной недостаточности и пульсоксиметрии. Такой подход не позволяет выявить признаки гипоксии на ранних стадиях, предсказать и учесть динамику гипоксических проявлений, что делает актуальным поиск новых маркёров. Перспективным показателем для оценки тканевой гипоксии является HIF-1 α – один из основных молекулярных регуляторов клеточного ответа на острую гипоксию, который пока мало изучен в детской популяции [9].

Другим важным фактором прогноза тяжести течения внебольничной пневмонии у детей является способность организма к формированию адекватного иммунного ответа. Высокий потенциал для оценки состояния и активности адаптивного иммунитета демонстрируют TREC (T-cell Receptor Excision Circle) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle) TREC (T-cell Receptor Excision Circle – эксцизионное кольцо Т-клеточного рецептора) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle – рекомбинационное кольцо каппа-делеционного элемента). При этом в контексте острых респираторных инфекций у детей данные маркёры ранее практически не изучались [11, 35].

Своевременная точная диагностика и прогнозирование тяжести течения внебольничной пневмонии у детей является основой для выработки более совершенных подходов к лечению, позволяющих предотвращать избыточную госпитализацию и ведущих к снижению доли осложнений и неблагоприятных исходов.

Целью проведённого нами диссертационного исследования являлась оптимизация клинико-иммунологических подходов к диагностике и прогнозированию тяжести течения внебольничной пневмонии у детей на основании оценки маркёров адаптивного иммунитета и гипоксии.

В рамках достижения указанной цели мы ставили перед собой следующие задачи:

1. Проанализировать этиологическую структуру, варианты течения и подходы к проведению терапии у детей с внебольничной пневмонией, госпитализированных в стационар.

2. Изучить уровень фактора, индуцируемого гипоксией-1 α в сыворотке крови у детей с внебольничной пневмонией и острыми респираторными инфекциями.

3. Оценить уровни TREC и KREC, как маркёров активности адаптивного иммунного ответа, и определить их роль в прогнозировании течения внебольничной пневмонии у детей.

4. Разработать алгоритм для формирования группы детей с внебольничной пневмонией, требующей стационарного лечения, нуждающихся в оценки активности адаптивного иммунного ответа с помощью определения концентрации уровней TREC и KREC, для прогнозирования тяжести течения.

Для решения первой задачи были обследованы 620 детей из числа госпитализированных в ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» по поводу внебольничной пневмонии с января 2023 по декабрь 2024 года.

При анализе этиологической структуры внебольничных пневмоний у включённых в исследование детей обращала на себя низкая частота определения возбудителя в группе детей с внебольничной пневмонией не-микоплазменной этиологии: лишь у 6% детей данной группы был выявлен причинно-значимый возбудитель. Полученные данные подчёркивают ценность молекулярно-генетических и серологических методов для подтверждения атипичной этиологии заболевания [30, 82, 83].

Нами были установлены существенные различия в этиологической структуре внебольничной пневмонии в зависимости от возраста пациентов. Среди детей с внебольничной пневмонией, вызванной *M. pneumoniae* существенно преобладали дети школьного возраста (6 лет и старше) (90,1% пациентов), в то время как внебольничная пневмония иной или неустановленной этиологии встречалась чаще в возрастной группе до 5 лет (55,8% пациентов). Подобные

возрастные различия являются характерными для внебольничной пневмонии типичной и атипичной этиологии [31].

Дети с внебольничной пневмонией, вызванной *M. pneumoniae* поступали в стационар в среднем на 3 дня позже, чем дети с пневмонией другой этиологии, что может указывать на меньшую тяжесть их состояния и более скудную клиническую симптоматику.

Симптомы острой респираторной вирусной инфекции на момент госпитализации значимо реже (3,6 раза) отмечались при выявлении внебольничной пневмонией микоплазменной этиологии, а ко-инфекции респираторными вирусами по данным ПЦР диагностики регистрировалась в 7,2 раза реже, чем при ВП другой этиологии. Аналогичные результаты были получены в некоторых других исследованиях [52, 121]. Таким образом, микоплазменная пневмония чаще развивается как первичное заболевание, а не как вирусно-бактериальная суперинфекция.

Общие и респираторные проявления: лихорадка, характер кашля, наличие бронхообструктивного синдрома, характер аускультативной картины – согласно полученным нами данным, не являлись значимыми предикторами этиологии внебольничной пневмонии. При этом независимым фактором, указывающим на не-микоплазменную этиологию внебольничной пневмонии, являлось наличие гастроинтестинальных проявлений, что повышало шансы не-микоплазменной этиологии в 2,94 раза. Прямое сравнение частоты гастроинтестинальных проявлений при внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* и *Streptococcus pneumoniae* у детей проведено Ruan J. et al. (2024), однако статистически значимых различий между группами не выявлено [122].

Дети с внебольничной пневмонией не-микоплазменной этиологии статистически значимо чаще имели хронические неврологические заболевания ($p < 0,001$). Неврологическая патология часто приводит к нарушению адекватной вентиляции легочной ткани и снижению эффективности кашля, что делает её существенными факторами риска развития внебольничной пневмонии у детей [28, 123, 124]. В исследовании Millman A.J. et al. (2016) было показано, что

частота этиологической верификации пневмонии у детей с фоновой неврологической патологией ниже, чем у детей с другими фоновыми заболеваниями или без фоновой патологии, что согласуется с полученными в нашем исследовании данными [124].

Дети с внебольничной пневмонией, вызванной *M. pneumoniae* чаще получали антибиотики до госпитализации, однако, вероятнее всего, это было связано в первую очередь с более поздними сроками госпитализации.

Назначение макролидов детям с микоплазменной пневмонией на амбулаторном этапе благотворно сказывалось на снижении тяжести заболевания к моменту госпитализации: она приводила к купированию фебрильная лихорадка и дыхательной недостаточности у значительной части пациентов ($p < 0,05$).

Для микоплазменной пневмонии в нашем исследовании были характерны менее тяжёлые нарушения кислотно-щелочного состояния. Самыми распространёнными отклонением КЩС у детей с внебольничной пневмонией, вызванной *M. pneumoniae*, была изолированная гипокапния и респираторный алкалоз, развивающиеся на фоне одышки. В группе с внебольничной пневмонией другой этиологии более половины обследованных детей имели признаки метаболического ацидоза, присутствовали пациенты с респираторным ацидозом.

Большинство пациентов с микоплазменной пневмонией в нашем исследовании имели нормальный уровень лейкоцитов (89,9%) и нейтрофилов (85,9%), что рассматривается как традиционный признак пневмонии, вызванной атипичными возбудителями [31]. Эти различия подтверждены множеством исследований [122, 125–127]. Тем не менее, имеются работы, в которых различия между пациентами с микоплазменной пневмонией и пневмонией иной этиологии были выражены меньше или отсутствовали, что, вероятно, обусловлено особенностями циркулирующих в конкретной популяции возбудителей [128–133]. Таким образом, в рамках дифференциальной диагностики эти показатели должны применяться с учётом известных особенностей других возбудителей, циркулирующих в данной популяции в конкретный момент.

Повышение уровня СРБ было характерно для большинства пациентов с внебольничной пневмонией (77,6% в группе детей с внебольничной пневмонией, вызванной *M. pneumoniae* и 74,5% в группе с внебольничной пневмонией иной или неустановленной этиологии). Однако повышение уровня СРБ выше 30 мг/л выступало независимым предиктором не-микоплазменной этиологии пневмонии. Согласно данным литературы, средние уровни СРБ при инфекциях, вызванных атипичными возбудителями, оказываются как правило выше, чем при вирусных заболеваниях и ниже, чем при инфекциях, вызванных типичными бактериальными патогенами [121, 125, 128, 129]. Однако степень пересечения достаточно значительна.

Число пациентов с осложнённым течением пневмонии в нашем исследовании было недостаточным для получения значимых статистических различий, однако обращало на себя внимание отсутствие детей с тяжёлыми и системными осложнениями (кардит, сепсис, деструкция лёгочной ткани) в группе с внебольничной пневмонией, вызванной *M. pneumoniae*.

Большинство детей с микоплазменной пневмонией, вошедших в наше исследование (87,9%) получали в качестве первой линии терапии на стационарном этапе лечения комбинированную терапию бета-лактамами и макролидами, в то время как значительная часть пациентов с внебольничной пневмонией иной или неустановленной этиологии (67,3%) получала монотерапию бета-лактамами. Данная тактика соответствовала утверждённым клиническим рекомендациям.

В соответствие с действующими клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2025 года, при выявлении этиологического агента и определении его чувствительности к антимикробным препаратам при микробиологическом исследовании крови или плевральной жидкости следует скорректировать антибактериальную терапию. При получении отрицательных результатов микробиологического исследования надлежит придерживаться базовых рекомендаций [4]. При этом вопрос о необходимости коррекции антибактериальной терапии при верификации

атипичной этиологии внебольничной пневмонии в клинических рекомендациях напрямую не рассматривается.

Коррекция антибактериальной терапии с отменой бета-лактамов после получения положительных результатов обследования на *M. pneumoniae* была проведена у 10% пациентов с микоплазменной пневмонией, вошедших в наше исследование. Такая тактика не приводила к удлинению сроков госпитализации, что свидетельствует о возможности деэскалации антибактериальной терапии для снижения лекарственной нагрузки и профилактики антибиотикорезистентности.

Для выполнения второй из поставленных задач мы провели оценку уровня HIF-1 α в сыворотке крови у 74 детей с внебольничной пневмонией, 39 пациентов с острым обструктивным бронхитом и 30 детей с острыми инфекциями верхних дыхательных путей, госпитализированных в инфекционные отделения ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» с августа по сентябрь 2024 года.

По имеющимся у нас данным, оценка сывороточного уровня HIF-1 α у детей с острыми респираторными инфекциями проводилась в рамках нашего исследования впервые.

Ключевым результатом данного этапа нашей работы явилось установление чёткой связи между концентрацией HIF-1 α и уровнем поражения дыхательных путей, а также наличием бронхообструктивного синдрома при отсутствии связи с конкретной нозологией.

Не вызывает сомнений, что поражение нижних дыхательных путей приводит к развитию более выраженных гипоксических нарушений по сравнению с процессами, локализованными в верхних дыхательных путях. Полученные результаты согласуются с данными о фундаментальной роли HIF-1 α в регуляции клеточного ответа на острую гипоксию [16, 35, 101–105].

Отсутствие связи уровня HIF-1 α с конкретной нозологией свидетельствует об универсальности патофизиологических механизмов тканевой гипоксии.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что на сывороточный уровень HIF-1 α в большей степени отражает наличие бронхообструктивного синдрома, чем клинических признаков дыхательной недостаточности.

В исследованиях на культурах клеток и мышинных моделях было показано, что длительно существующая стабильная (хроническая) гипоксия приводит к переключению механизмов клеточной адаптации с HIF-1 α - на HIF-2 α -зависимые пути. Экспрессия HIF-1 α быстро возрастает в ответ на остро возникшую гипоксию, структура HIF-1 стабилизируется, оказывая существенное влияние на процессы клеточного метаболизма. Однако при длительном сохранении гипоксии экспрессия HIF-1 α постепенно снижается и HIF-1 подвергается деградации. Одновременно с этим возрастает экспрессия HIF-2 α и происходит стабилизация HIF-2, который сохраняет устойчивость в условиях более высокого парциального давления кислорода [32, 134, 135].

Интермиттирующая (циклическая) гипоксия приводит к последовательной смене периодов гипоксии и реоксигенации. Следствием подобного паттерна является отсутствие переключения между HIF-1 α и HIF-2 α , прогрессивное нарастание экспрессии HIF-1 α и его накопление с увеличением концентрации после каждого цикла [8, 32, 136, 137].

Для бронхообструктивного синдрома при острых заболеваниях органов дыхания характерна естественная волнообразная динамика, которая дополнительно усиливается в процессе лечения при применении бронхолитиков. Вследствие этого, бронхообструктивный синдром при острых респираторных инфекциях с большей вероятностью будет приводить к развитию циклической гипоксии и накоплению HIF-1 α в сыворотке крови пациентов данной группы. В пользу данной теории свидетельствует, в частности, выявленное в исследовании Yucel K. et al. (2022) повышение уровня HIF-1 α в сыворотке крови у детей с гипертрофией аденоидов, приводящей к периодической обструкции верхних дыхательных путей [18, 32].

При рассмотрении уровня HIF-1 α в контексте инфекционной патологии внимания заслуживает также возможность непосредственного влияния на экспрессию HIF-1 α возбудителя заболевания. Так, в ряде исследований была продемонстрирована способность респираторно-синцитиального вируса активизировать экспрессию HIF-1 α и поддерживать стабильность HIF-1 по

кислород-независимым механизмам для стимуляции анаэробного гликолиза, способствующего репликации вируса [138, 139]. Увеличение экспрессии HIF-1 α было показано в экспериментальных моделях инфекции *Staphylococcus aureus* [140]. Наконец, в недавно опубликованном исследовании Wei Y. et al. (2025) на мышинных моделях было продемонстрировано существенное увеличение активности HIF-1 α при ко-инфекции вирусом гриппа А и *Streptococcus pneumoniae*, приводящее к увеличению активности воспаления в лёгочной ткани. Ингибирование HIF-1 α , наоборот, приводило к уменьшению воспалительного повреждения [141].

Другим возможным объяснением высоких значений HIF-1 α при бронхообструктивном синдроме может являться разница в объёме вовлечения лёгочной ткани в патологический процесс. На основании данных литературы, прямая связь между объёмом поражённой легочной ткани и уровнем HIF-1 α является весьма вероятной и механистически обоснованной, хотя не удалось обнаружить работ, количественно исследующих эту взаимосвязь. Тем не менее, при внебольничной пневмонии, поражение лёгких носит, как правило, ограниченный характер [32].

Подводя итог вышесказанному, взаимосвязь между экспрессией HIF-1 α , характером и степенью поражения нижних дыхательных путей представляется сложной и зависящей от контекста. Данный вопрос требует дальнейшего, более детального изучения.

Выявленная в нашем исследовании взаимосвязь между уровнем HIF-1 α , количеством эритроцитов и средним объёмом эритроцита отражает хорошо известную и широко доказанную фундаментальную роль HIF-1 α в регуляции эритропоэза. HIF-1 α запускает многоступенчатый процесс увеличения производства эритроцитов в красном костном мозге, опосредованный в первую очередь увеличением продукции эритропоэтина [142, 143]. В нашем исследовании мы установили, что независимым фактором, способствующим повышению концентрации HIF-1 α в сыворотке крови было уменьшение среднего объёма эритроцита. Результаты имеющихся исследований связи среднего объёма

эритроцита с уровнем HIF-1 α противоречивы [144, 145]. Вероятно, подобная неоднозначность результатов обусловлена различными патогенетическими механизмами, задействованные в снижении или увеличении активности элементов оси HIF-1 α /эритропоэтин при различных патологических состояниях, а также длительностью заболевания. В рамках нашего исследования мы рассматривали состояния, сопровождавшиеся острой гипоксией и выявленные взаимоотношения, вероятно, отражали ранний период адаптации к гипоксии.

Для решения третьей задачи были отобраны 180 детей из числа госпитализированных в инфекционные отделения ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» по поводу острых респираторных инфекций с января по ноябрь 2024 года. В качестве группы сравнения были набраны 89 пациентов из числа госпитализированных планово в отделения соматического профиля с апреля по май 2025 года.

Ключевым результатом данного этапа исследования стало выявление существенного снижения уровня как TRECS, так и KREC у детей с острыми респираторными инфекциями по сравнению со здоровыми сверстниками. Указанные различия наблюдались во всех исследуемых возрастных категориях и были статистически значимыми ($p < 0,05$). Уровень TRECS и KREC не различался в зависимости от наличия у включённых в исследование пациентов сопутствующих заболеваний или нереспираторных проявлений, что доказывало связь выявленных различий с течением основного заболевания.

Как TRECS, так и KREC продемонстрировали способность с достаточной степенью достоверности дифференцировать детей с острыми респираторными инфекциями от здоровых сверстников в ходе ROC-анализа. При этом концентрация TRECS превосходила по своей дискриминационной способности концентрацию KREC (TRECS AUC=0,840-0,919; KREC AUC=0,708-0,787).

Снижение концентрации TRECS и KREC в периферической крови отражает системное угнетение процессов образования наивных Т- и В-лимфоцитов в ответ на острую инфекцию.

Широко известно, что тяжёлый инфекционный процесс вызывает иммуносупрессию, которая, в свою очередь, приводит к нарушению элиминации исходного патогена и развитию вторичных инфекций. Конкретные механизмы, участвующие в этом процессе, остаются, тем не менее, малоизученными. Имеется ряд исследований, демонстрирующих снижение количества наивных Т-лимфоцитов и ограничение разнообразия Т-клеточных рецепторов (TCR) под воздействием провоспалительных цитокинов и эндогенных глюкокортикостероидов [146–149]. В частности, Xu L. et al. (2022) в своей работе продемонстрировали, что избыточная продукция IL-33 у мышей с шистосомозом и сепсисом индуцировала инволюцию тимуса за счёт дисфункции наивных Т-лимфоцитов, сопровождавшейся аномальной экспрессией генов старения [150]. В литературе также имеются данные, указывающие на способность некоторых вирусных и бактериальных агентов (в том числе вирусы Коксаки, гриппа и бактерии рода *Salmonella*) напрямую вызывать поражение тимуса, что может являться дополнительным важным фактором, приводящим к нарушению его функции при отдельных инфекциях [151–153].

Данные, относительно воздействия острой инфекции на продукцию наивных В-лимфоцитов ещё более скудны. В исследовании Sun Y. et al. (2024) было продемонстрировано, что пациенты с сепсисом имели существенно более низкие уровни переходных и наивных В-лимфоцитов по сравнению со здоровыми добровольцами. Снижение количества переходных В-лимфоцитов в данном исследовании также было ассоциировано с менее благоприятным прогнозом [154, 155]. В исследовании Naugaard A.K. et al. (2018) авторы установили, что значительная часть пациентов с острым инфекционным спондилитом имела уровень В-лимфоцитов ниже референсных значений [156]. Однако данный вопрос, безусловно, нуждается в более подробном изучении.

Большой интерес представляют результаты анализа взаимосвязи уровня TRESC с отдельными видами лейкоцитов. Полученные нами данные показали, что дети, входящие в 1 квартиль по данному показателю статистически значимо чаще, чем дети с более высокими уровнями TRESC, имели высокий уровень нейтрофилов

и, одновременно с этим, низкий уровень лимфоцитов ($p < 0,001$). Эти наблюдения согласуются с результатами исследования Khadzhieva M.B. et al. (2021), в котором авторы изучали уровень TREC и KREC, а также показатели лейкоцитарной формулы и клинической картины заболевания у взрослых пациентов моложе 45 лет, госпитализированных в стационар по поводу COVID-19. В данном исследовании была продемонстрирована отрицательная корреляция между уровнем TREC и нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением [29].

Низкий уровень KREC (1 квартиль) был ассоциирован с повышенным уровнем лейкоцитов в периферической крови; однако по уровню нейтрофилов и лимфоцитов статистически значимых различий между детьми, входящими в 1 квартиль по уровню KREC и детьми, с более высокими значениями KREC получено не было.

Уникальность нашего исследования заключалась в том, что оно было проведено в детской популяции, отличительной чертой которой является незрелость и текущий процесс становления механизмов иммунной системы.

В целом, снижение активности производства новых лимфоцитов с возрастом является широко известным фактом и отражает естественные процессы созревания иммунной системы [35, 38, 45, 46]. В нашей работе мы также отмечали существенную тенденцию к снижению как TREC (в большей степени), так и KREC (в несколько меньшей степени) с возрастом. Возрастные различия удавалось наиболее чётко проследить в группе контроля. В группе детей с острыми респираторными инфекциями возрастные различия были выражены менее чётко. Значимые возрастные различия по уровню TREC между детьми с острыми респираторными инфекциями возрастной категории от 6 до 12 лет и от 13 до 17 лет отсутствовали. Из вышеописанных данных можно сделать вывод о способности инфекционного процесса вмешиваться в естественную возрастную динамику интенсивности лимфопоэза.

Полученные нами данные демонстрируют высокую активность и, одновременно, уязвимость процессов лимфопоэза у детей младшего возраста. На это указывает неодинаковая степень снижения уровня TREC и KREC у детей с

острыми инфекциями в зависимости от возраста. Степень снижения концентрации TREC у детей с острыми респираторными инфекциями по сравнению с группой контроля была существенно больше в возрастных категориях от 1 до 5 лет и от 6 до 12 лет (в 4,2–5,3 раза), чем в возрастной группе от 13 до 17 лет (в 2,3 раза). Концентрация KREC показывала аналогичную, однако более плавную динамику.

В ходе нашего исследования мы не обнаружили статистически значимых различий по уровню TREC и KREC между пациентами с внебольничной пневмонией и ОРВИ. Это указывает на то, что TREC и KREC являются индикаторами напряженности адаптивной иммунной системы в рамках инфекционного процесса независимо от конкретной нозологии. Тем не менее, стоит отметить, что при анализе клинических параметров в группе детей с внебольничной пневмонией был установлен ряд корреляций, отсутствовавших в группе детей с ОРВИ. По абсолютным показателям, значимость исследования концентрации TREC и KREC при внебольничной пневмонии выше, чем при ОРВИ.

В дальнейшем при анализе взаимосвязи между клинико-anamнестическими параметрами и уровнем TREC наиболее значимые различия были продемонстрированы в группе детей от 1 до 5 лет с внебольничной пневмонией.

Дети от 1 до 5 лет с внебольничной пневмонией, вошедшие в 1 квартиль по уровню TREC, госпитализировались в среднем на 5 дней раньше от момента появления первых симптомов заболевания, чем их сверстники с более высокими уровнями TREC ($p = 0,002$). Они также находились в стационаре в среднем на 2 дня дольше, чем дети с более высокими уровнями TREC ($p = 0,022$). В других возрастных категориях, а также в группе детей с ОРВИ во всех возрастных категориях подобных различий не наблюдалось.

При анализе клинической картины заболевания существенные различия были выявлены по частоте наличия дыхательной недостаточности в группе детей с внебольничной пневмонией. Согласно полученным нами данным, большинство (81,5%) детей с внебольничной пневмонией, вошедших в 1 квартиль по уровню

TREC имели при поступлении дыхательную недостаточность. Среди пациентов с внебольничной пневмонией и более высокими уровнями TREC дыхательную недостаточность имели менее половины (48,7%) участников исследования ($p < 0,001$).

Наличие и степень дыхательной недостаточности рассматривается как один из наиболее значимых факторов тяжести течения внебольничной пневмонии у детей [4, 5, 31, 60–67]. Таким образом, результаты нашего исследования указывают на существенную связь между низким уровнем TREC и тяжёлым течением пневмонии, особенно у детей от 1 до 5 лет.

Нами были выявлены статистически значимые различия по уровню СРБ между детьми с различным уровнем TREC. При этом связь между уровнем СРБ и концентрацией TREC носила обратный характер. Пациенты, входящие в 1 квартиль по концентрации TREC имели наибольшие средние уровни СРБ (Me=25,70 [8,83 – 89,27] мг/л); пациенты, входящие в 4 квартиль по уровню TREC, имели наименьшие средние уровни СРБ (Me=5,30 [1,38 – 13,65] мг/л). Аналогичная, однако менее ярко выраженная взаимосвязь была продемонстрирована для пациентов с уровнем KREC выше и ниже медианы. Обращало на себя внимание, что наиболее высокие показатели СРБ регистрировались у пациентов входящих в 1 квартиль по обоим показателям. Таким образом, полученные данные указывают на взаимосвязь между интенсивностью лимфопоза и системными параметрами воспаления.

В ходе анализа литературы, нам удалось найти только одно исследование, рассматривавшее концентрацию TREC как маркёр тяжести течения острой респираторной инфекции у детей. В исследовании Gul K.A. et al. (2017) проводилась оценка взаимосвязи между концентрацией TREC и тяжестью течения инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ). В данной работе рассматривались исключительно дети младшей 1 года, что отличало её от проведённого нами исследования. В своей работе, Gul K.A. et al. (2017) установили, что для детей с тяжёлым течением РСВ-инфекции был характерен более низкий уровень TREC, чем для детей с лёгким и среднетяжёлым течением

заболевания [157]. Авторы данной работы напрямую не рассматривали связь сроков, длительности госпитализации и наличия дыхательной недостаточности с концентрацией TREC. Однако группа детей с тяжёлым течением РСВ-инфекции в данном исследовании характеризовалась большей длительностью госпитализации и более выраженной респираторной симптоматикой, включавшей тахипноэ, снижение сатурации кислорода, втяжение уступчивых мест грудной клетки. Таким образом, приведённые в работе данные позволяют сделать выводы о косвенной связи этих параметров с уровнем TREC. Уровень KREC в данной работе не оценивался.

Других аналогичных исследований в детской популяции нам обнаружить не удалось. Тем не менее, в литературе имеются исследования, демонстрирующие взаимосвязь между низким уровнем лимфоцитов и тяжёлым течением внебольничной пневмонии у детей, приводящим к удлинению сроков госпитализации [158, 159].

В исследовании уровня TREC и KREC у молодых взрослых с COVID-19 связи между исследуемыми маркерами и длительностью госпитализации установлено не было, что согласуется с полученными нами данными о специфичности данной корреляции для детей младшего возраста [29].

Во всех описанных выше исследованиях не рассматривались корреляции между концентрацией TREC и KREC и лабораторными параметрами. Нам не удалось найти работ, в которых проводилась оценка взаимосвязи концентрации TREC и KREC и С-реактивного белка. Тем не менее, имеются исследования, в которых демонстрируется наличие связи между высоким уровнем С-реактивного белка, низким уровнем лимфоцитов и тяжёлым течением острых инфекций у детей (в частности пневмонии и сепсиса) [160–162], что косвенно согласуется с результатами, полученными в нашей работе.

В ходе нашего исследования мы не обнаружили статистически значимых различий по частоте развития осложнений внебольничной пневмонии у детей в зависимости от концентрации TREC и KREC. Тем не менее, результаты проведённого нами анализа клинико-anamnestических и лабораторных данных

указывают на то, что низкие концентрации TREC ассоциированы с более тяжелым течением внебольничной пневмонии, особенно у детей младше 5 лет. Нельзя исключить, что отсутствие разницы по частоте развития осложнений было связано с особенностями выборки. В наше исследование не были включены дети, первично госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии, что приводило к исключению из выборки пациентов с наиболее тяжёлыми формами заболевания [35].

На основании вышеизложенных данных нами был разработан алгоритм дифференцированного подхода к диагностике и прогнозированию тяжести течения внебольничной пневмонии у детей с использованием TREC и KREC в качестве маркёров активности адаптивности адаптивного иммунитета у детей группы риска для выбора оптимальной терапевтической тактики (Рисунок 15).

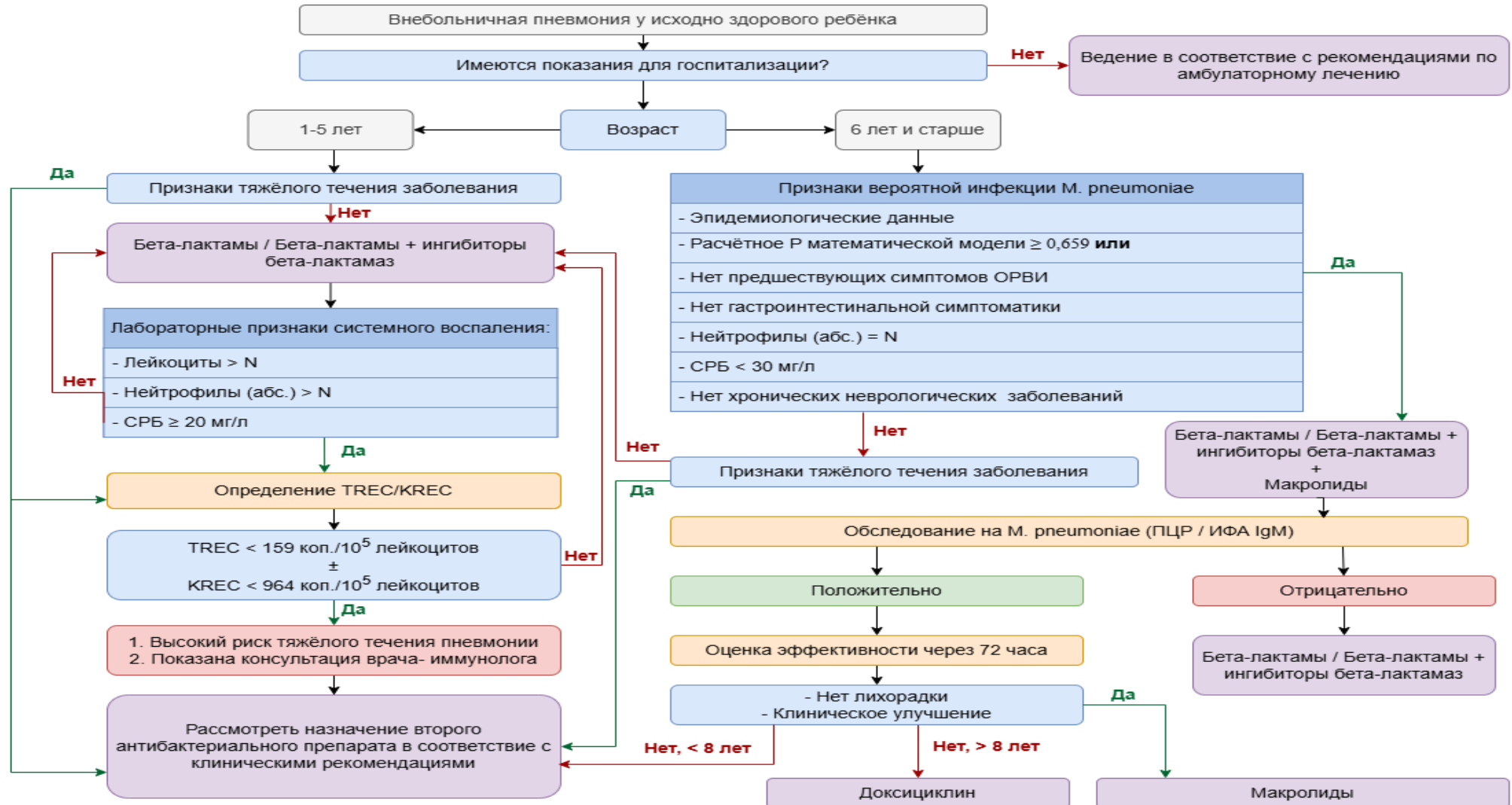


Рисунок 15 – Алгоритм комплексного подхода к прогнозированию тяжести течения внебольничной пневмонии у детей для выбора оптимальной терапевтической тактики

Таким образом, в ходе подготовки диссертационной работы решена научная задача по разработке и обоснованию нового комплексного подхода к прогнозированию тяжести течения внебольничной пневмонии у детей на основании синтеза клинико-лабораторных данных и оценки активности адаптивного иммунитета (TREC, KREC). Это позволило разработать и предложить клинический алгоритм для прогнозирования тяжести течения внебольничной пневмонии у детей и выбора оптимальной терапевтической тактики.

ВЫВОДЫ

1. В эпидемиологическом сезоне 2023-2024 годов на фоне значительного увеличения доли *Mycoplasma pneumoniae* в этиологической структуре внебольничных пневмоний у детей, ведущими клинико-эпидемиологическими особенностями внебольничных пневмоний микплазменной этиологии были острое начало без предшествующей вирусной инфекции ($p < 0,001$), без развития лейкоцитоза ($p < 0,001$) и нейтрофилёза ($p < 0,001$), с умеренным повышением С-реактивного белка до 30 мг/л ($p < 0,001$) у детей школьного возраста ($p < 0,001$) и без фоновой соматической патологии ($p < 0,001$).

2. У детей с внебольничной пневмонией исходно получающих на стационарном этапе лечения комбинированную антибактериальную терапию бета-лактамами и макролидами, после получения положительного результата ПЦР или ИФА на IgM к *Mycoplasma pneumoniae*, отмена бета-лактамов не сопровождается увеличением продолжительности стационарного лечения ($p > 0,05$).

3. Повышение сывороточного уровня HIF-1 α у детей с внебольничной пневмонией и другими острыми респираторными инфекциями, ассоциируется с поражением нижних дыхательных путей и наличием бронхообструктивного синдрома ($p < 0,001$), указывает на наличие тканевой гипоксии и позволяет выявлять скрытую гипоксию у пациентов без явных симптомов дыхательной недостаточности.

4. Выявлено снижение уровней TREC ($p < 0,01$) и KREC ($p < 0,05$) у детей с внебольничной пневмонией и другими острыми респираторными инфекциями по сравнению со здоровыми сверстниками, что обосновывает использование данных показателей в качестве маркёров напряжённости адаптивного иммунного ответа. Концентрации TREC и KREC в периферической крови у детей 1-5 лет: TREC < 159 коп./ 10^5 лейкоцитов, KREC < 964 коп./ 10^5 лейкоцитов,

6-12 лет: TREC < 86 коп./10⁵ лейкоцитов, KREC < 527 коп./10⁵ лейкоцитов, 13-17 лет: TREC < 72 коп./10⁵ лейкоцитов, KREC < 278 коп./10⁵ лейкоцитов связаны с повышением абсолютного числа лейкоцитов ($p < 0,01$) и нейтрофилов ($p < 0,01$); уровнем С-реактивного белка выше 20 мг/л ($p < 0,01$).

5. Установлено, что у детей от 1 до 5 лет с внебольничной пневмонией уровень TREC ниже 159 коп./10⁵ лейкоцитов является прогностическим маркёром, указывающим на высокую вероятность развития дыхательной недостаточности ($p = 0,003$) и удлинения сроков госпитализации ($p=0,022$).

6. Разработан алгоритм, позволяющий на основании рутинных клинико-лабораторных данных, формировать группу детей с внебольничной пневмонией, нуждающихся в оценке активности адаптивного иммунного ответа с помощью определения концентрации TREC и KREC для прогнозирования тяжести течения заболевания и оптимизации терапевтической тактики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В условиях эпидемического подъёма заболеваемости внебольничной пневмонией, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* среди детей, для повышения точности ранней этиологической диагностики рекомендуется учитывать комплекс клинико-лабораторных признаков, включающий острое начало без предшествующей вирусной инфекции, отсутствие лейкоцитоза и нейтрофилёза на фоне умеренного повышения С-реактивного белка до 30 мг/мл у детей школьного возраста без фоновой соматической патологии.

2. При положительном результате ПЦР или ИФА на IgM к *Mycoplasma pneumoniae* у детей с внебольничной пневмонией, получающих в качестве стартовой терапии бета-лактамамы в комбинации с макролидами рекомендуется рассмотреть отмену бета-лактамного антибактериального препарата.

3. Детям с внебольничной пневмонией рекомендуется определение расчётного уровня HIF-1 α для оценки вероятности развития и степени тканевой гипоксии. Исследование уровня HIF-1 α в сыворотке крови показано детям с тяжёлым течением пневмонии без клинических признаков дыхательной недостаточности и/или снижения сатурации.

4. В комплекс обследования детей от 1 до 5 лет с внебольничной пневмонией при наличии выраженных признаков системного воспаления (лейкоцитоз, нейтрофилёз, повышение уровня С-реактивного белка > 20 мг/л), рекомендовано включать оценку уровней TREC и KREC, как маркёров напряжённости адаптивного иммунного ответа.

5. Детей от 1 до 5 лет с внебольничной пневмонией и уровнем TREC менее 159 коп./10⁵ лейкоцитов следует относить к группе высокого риска развития дыхательной недостаточности и удлинения сроков госпитализации.

6. Для формирования группы детей с внебольничной пневмонией, нуждающихся в оценке активности адаптивного иммунного ответа с помощью определения концентрации TREC и KREC, рекомендуется использовать разработанный алгоритм. Применение алгоритма позволяет прогнозировать

тяжесть течения заболевания, длительность госпитализации и определять оптимальную терапевтическую тактику.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AUC – Area Under Curve) – площадь под кривой

HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha) – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа

KREC – Kappa-deleting Recombination Excision Circle – рекомбинационное кольцо каппа-делеционного элемента

Se – Sensitivity – чувствительность

Sp – Specificity – специфичность

TREC (T-cell Receptor Excision Circle) – эксцизионное кольцо Т-клеточного рецептора

АБТ – антибактериальная терапия

БОС – бронхообструктивный синдром

ВП – внебольничная пневмония

ДН – дыхательная недостаточность

ИФА – иммуноферментный анализ

МП – пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*

ООБ – острый обструктивный бронхит

ОРИ – острая респираторная инфекция

ОИВДП – острая инфекция верхних дыхательных путей

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СРБ – С-реактивный белок

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global, Regional, and National Incidence and Mortality Burden of Non-COVID-19 Lower Respiratory Infections and Aetiologies, 1990–2021: A Systematic Analysis from the Global Burden of Disease Study 2021 / R. G. Bender, S. B. Sirota, L. R. Swetschinski [et al.]. // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2024. – Vol. 24. № 9. – P. 974–1002. – DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00176-2.
2. Bayesian Estimation of Pneumonia Etiology: Epidemiologic Considerations and Applications to the Pneumonia Etiology Research for Child Health Study / M. D. Knoll, W. Fu, Q. Shi [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 64. – № Suppl. 3. – P. S213–S227. – DOI: 10.1093/cid/cix144.
3. О проблемах диагностики и лечения пневмоний у детей / М. Д. Бакрадзе, Д. Д. Гадлия, О. А. Рогова [и др.] // *Педиатрическая фармакология*. – 2015. – Т. 12. – № 3. – С. 354–359. – DOI: 10.15690/pf.v12i3.1365.
4. Клинические рекомендации. Пневмония (внебольничная) / Союз педиатров России; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; Общероссийская общественная организация Педиатрическое респираторное общество. – Москва, 2025. – Текст : электронный.
5. World Health Organization. Revised WHO Classification and Treatment of Childhood Pneumonia at Health Facilities: Evidence Summaries // Geneva : World Health Organization, 2014. – 34 p. [Electronic resource]. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/137319> (дата обращения: 14.06.2025).
6. Prevalence of hypoxaemia in children with pneumonia in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis / A. E. Rahman, A. T. Hossain, H. Nair [et al.]. // *The Lancet Global Health*. – 2022. – Vol. 10. – № 3. – P. e348–e359. – DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00586-6.
7. Lazzerini, M. Hypoxaemia as a Mortality Risk Factor in Acute Lower Respiratory Infections in Children in Low and Middle-Income Countries: Systematic Review and Meta-Analysis / M. Lazzerini, M. Sonogo, M. C. Pellegrin // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol. 10. – № 9. – Art. e0136166. – DOI: 10.1371/journal.pone.0136166.

8. Saxena, K. Acute vs. Chronic vs. Cyclic Hypoxia: Their Differential Dynamics, Molecular Mechanisms, and Effects on Tumor Progression / K. Saxena, M. K. Jolly // *Biomolecules*. – 2019. – Vol. 9. – № 8. – Art. 339. – DOI: 10.3390/biom9080339.
9. McGettrick, A.F. The Role of HIF in Immunity and Inflammation / A. F. McGettrick, L. A. J. O'Neill // *Cell Metabolism*. – 2020. – Vol. 32. – № 4. – P. 498–511. – DOI: 10.1016/j.cmet.2020.07.002.
10. Formation of Neutrophil Extracellular Traps Under Low Oxygen Level / K. Branitzki-Heinemann, H. Möllerherm, L. Völlger [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – Vol. 7. – Art. 518. – DOI: 10.3389/fimmu.2016.00518.
11. Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени / М. А. Гордукова, И. П. Оскорбин, О. В. Мишукова [и др.] // *Медицинская иммунология*. – 2015. – Т. 17. – № 5. – С. 467–478. – DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-467-478.
12. TREC and KREC levels as a predictors of lymphocyte subpopulations measured by flow cytometry / I. Korsunskiy, O. Blyuss, M. Gordukova [et al.]. // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Vol. 9. – Art. 1877. – DOI: 10.3389/fphys.2019.01877.
13. Mathew, J.L. Etiology of Childhood Pneumonia: What We Know, and What We Need to Know! Based on 5th Dr. IC Verma Excellence Oration Award / J. L. Mathew // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2017. – Vol. 85. – № 1. – P. 25–33. – DOI: 10.1007/s12098-017-2486-y.
14. Zar, H.J. The Global Burden of Respiratory Disease – Impact on Child Health / H. J. Zar, T. W. Ferkol // *Pediatric Pulmonology*. – 2014. – Vol. 49. – № 5. – P. 430–434. – DOI: 10.1002/ppul.23030.
15. Etiology and the Challenge of Diagnostic Testing of Community-Acquired Pneumonia in Children and Adolescents / Z. V. Rueda, Y. Aguilar, M. A. Maya [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 1–14. – DOI: 10.1186/s12887-022-03235-z.

16. Effects of HIF-1 α on Renal Fibrosis in Cisplatin-Induced Chronic Kidney Disease / H. Zhao, Y. Han, N. Jiang [et al.] // *Clinical Science*. – 2021. – Vol. 135. – № 10. – P. 1273–1288. – DOI: 10.1042/CS20210061.
17. Increased HIF-1 α Expression in T Cells and Associated with Enhanced Th17 Pathway in Systemic Lupus Erythematosus / H. J. Liao, C. L. Chu, S. C. Wang [et al.] // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2022. – Vol. 121. – № 12. – P. 2433–2441. – DOI: 10.1016/j.jfma.2022.05.005.
18. Yucel, K. Hypoxia-Inducible Factor-1 α and Ischemia-Modified Albumin Levels in Intensive Care COVID-19 Patients / K. Yucel, A. Fuat Gurbuz // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. – 2022. – Vol. 43. – № 4. – P. 415–420. – DOI: 10.1515/hmbci-2022-0024.
19. Comparison of Serum VEGF, IGF-1, and HIF-1 α Levels in Children with Autism Spectrum Disorder and Healthy Controls / F. Şimşek, Ü. Işık, E. Aktepe [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2021. – Vol. 51. – № 10. – P. 3564–3574. – DOI: 10.1007/s10803-020-04820-w.
20. Ertürk, E. Analysis of Serum VEGF, IGF-1, and HIF-1 α Levels in ADHD / E. Ertürk, Ü. Işık, F. B. Şirin // *Journal of Attention Disorders*. – 2023. – Vol. 28. – № 1. – P. 58–65. – DOI: 10.1177/10870547231197211.
21. Serum Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha (HIF-1 α) and Apelin Levels in Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorder / E. Yildirim Demirdöğen, M. A. Akinci, A. Bozkurt [et al.] // *Research in Autism Spectrum Disorders*. – 2024. – Vol. 112. – Art. 102327. – DOI: 10.1016/j.rasd.2024.102327.
22. Yucel, K. Hypoxia induced factor-1 α levels in patients undergoing adenoidectomy / K. Yucel, I. Aydin, S. S. Erdem // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2021. – Vol. 81. – № 1. – P. 34-38. – DOI: 10.1080/00365513.2020.1849786.
23. Расширенный неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: первые итоги и перспективы / С. В. Воронин, Е. Ю. Захарова, Г. В. Байдакова [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. – 2024. – Т. 103. – № 1. – С. 16–29. – DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29.

24. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и Т-/В-клеточные лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями / И. А. Корсунский, Д. А. Кудлай, А. П. Продеус [и др.]. // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 2. – С. 8–15. – DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-8-15.

25. Эффективность и безопасность лечения ВИЧ-инфекции с переходом на битерапию после 24 нед. тритерапии / Е. И. Веселова, Г. Д. Каминский, Э. В. Карамов [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10. – № 4. – С. 66–75. – DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-4-66-75.

26. TREC и KREC — перспективные маркеры активности туберкулезной инфекции / С. В. Смердин, В. А. Аксенова, М. А. Плеханова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 6. – С. 73–81. – DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-6-73-81.

27. The Role of Immune Markers in Predicting Infectious Complications in Children with Congenital Heart Defects / E. Degtyareva, M. B. Mumba, A. Prodeus [et al.]. // Current Pediatric Reviews. – 2025. – Vol. 22. – № 2. – P. 83–89. – DOI: 10.2174/0115733963325523250320065040.

28. Pneumonia and Related Conditions in Critically Ill Patients — Insights from Basic and Experimental Studies / D. A. Kashatnikova, M. B. Khadzhieva, D. S. Kolobkov [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. – № 17. – Art. 9794. – DOI: 10.3390/ijms23179794.

29. TREC/KREC Levels in Young COVID-19 Patients / M. B. Khadzhieva, E. V. Kalinina, S. S. Larin [et al.] // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11. – № 8. – Art. 1486. – DOI: 10.3390/diagnostics11081486.

30. Rodrigues, C.M.C. Community-Acquired Pneumonia in Children: the Challenges of Microbiological Diagnosis / C. M. C. Rodrigues, H. Groves // Journal of Clinical Microbiology. – 2017. – Vol. 56. – № 3. – DOI: 10.1128/jcm.01318-17.

31. Педиатрия : учебник : в 5 т. / под ред. д-ра мед. наук Д. Ю. Овсянникова. – Москва : РУДН, 2021– . – Т. 2: Оториноларингология, пульмонология, гематология, иммунология / Д. Ю. Овсянников, Е. В. Бойцова, Н.

И. Стуклов [и др.]. – 2022. – 592 с. : ил. – ISBN 978-5-209-11076-7. – ISBN 978-5-209-09652-8 (общий). – Текст : непосредственный.

32. Оценка фактора, индуцируемого гипоксией-1 α , у детей с острыми инфекциями органов дыхания в зависимости от уровня поражения и особенностей течения заболевания / Е. В. Лигская, А. В. Еремеева, А. А. Корсунский [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2025. – Т. 104. – № 2. – С. 82–91. – DOI: 10.24110/0031-403X-2025-104-2-82-91.

33. Роль иммунного ответа в развитии гипоксических осложнений респираторных инфекций нижних дыхательных путей у детей / Е. В. Лигская, А. А. Корсунский, А. В. Еремеева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103. – № 4. – С. 142–150. – DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-4-142-150.

34. Таточенко, В.К. Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения / В. К. Таточенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 1. – С. 9–21. – DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-9-21.

35. Количественные показатели TREC и KREC как предикторы тяжести течения острых респираторных инфекций у детей / Е. В. Лигская, А. В. Еремеева, Д. А. Кудлай [и др.] // Молекулярная медицина. – 2025. – Т. 23. – № 6. – С. 21–29. – DOI: 10.29296/24999490-2025-06-04.

36. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с.

37. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. – 424 с.

38. The Etiology of Pneumonia in Zambian Children: Findings from the Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study / L. Mwananyanda, D.

M. Thea, J. Chipeta [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2021. – Vol. 40. – № 9. – Suppl. – P. S40–S49. – DOI: 10.1097/INF.0000000000002652.

39. Etiology of Clinical Community-Acquired Pneumonia in Swedish Children Aged 1–59 Months with High Pneumococcal Vaccine Coverage – The Trend Study / A. Eklundh, S. Rhedin, M. Ryd-Rinder [et al.] // *Vaccines*. – 2021. – Vol. 9. – № 4. – Art. 384. – DOI: 10.3390/vaccines9040384.

40. Clinical Characteristics and Etiology of Community-Acquired Pneumonia in US Children, 2015–2018 / K. W. Yun, R. Wallihan, A. Desai [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2022. – Vol. 41. – № 5. – P. 381–387. – DOI: 10.1097/INF.0000000000003475.

41. Aetiology of Childhood Pneumonia in Low- and Middle-Income Countries in the Era of Vaccination: A Systematic Review / C. von Mollendorf, D. Berger, A. Gwee [et al.] // *Journal of Global Health*. – 2022. – Vol. 12. – Art. 10009. – DOI: 10.7189/jogh.12.10009.

42. Zhu, X. Pneumococcal Vaccine Effect on Hospitalisation Rates of Pneumonia in Children: A Meta-Analysis / X. Zhu, X. Li // *International Journal of Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 75. – № 11. – Art. e14739. – DOI: 10.1111/ijcp.14739.

43. Epidemiology of Hospitalised Paediatric Community-Acquired Pneumonia and Bacterial Pneumonia Following the Introduction of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the National Immunisation Programme in Japan / N. Takeuchi, S. Naito, M. Ohkusu [et al.] // *Epidemiology and Infection*. – 2020. – Vol. 148. – Art. e91. – DOI: 10.1017/S0950268820000813.

44. The Contribution of Viruses and Bacteria to Community-Acquired Pneumonia in Vaccinated Children: A Case–Control Study / M. U. Bhuiyan, T. L. Snelling, R. West [et al.] // *Thorax*. – 2019. – Vol. 74. – № 3. – P. 261–269. – DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212096.

45. Characteristics and Etiology of Hospitalized Pediatric Community-Acquired Pneumonia in Taiwan / H. Chi, Y. C. Huang, C. C. Liu [et al.] // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2020. – Vol. 119. – № 10. – P. 1490–1499. – DOI: 10.1016/j.jfma.2020.07.014.

46. Etiology of Pneumonia in a Pediatric Population with High Pneumococcal Vaccine Coverage: A Prospective Study / A. S. Berg, C. S. Inchley, A. Aase [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2016. – Vol. 35. – № 3. – P. e69–e75. – DOI: 10.1097/INF.0000000000001009.

47. Etiology and Clinical Characteristics of Severe Pneumonia among Young Children in Thailand: Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Case-Control Study Findings, 2012–2013 / C. Bunthi, J. Rhodes, S. Thamthitiwat [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2021. – Vol. 40. – № 9. – Suppl. – P. S91–S100. – DOI: 10.1097/INF.0000000000002768.

48. The Etiology of Community-Acquired Pneumonia among Children Under 5 Years of Age in Mainland China, 2001–2015: A Systematic Review / G. Ning, X. Wang, D. Wu [et al.] // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2017. – Vol. 13. – № 11. – P. 2742–2750. – DOI: 10.1080/21645515.2017.1371381.

49. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children Morbidity and Mortality in Peru: Time Series Analyses / V. Suarez, F. Michel, C. M. Toscano [et al.] // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34. – № 39. – P. 4738–4743. – DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.07.027.

50. Aetiology of Childhood Pneumonia in a Well Vaccinated South African Birth Cohort: A Nested Case-Control Study of the Drakenstein Child Health Study / H. J. Zar, W. Barnett, A. Stadler [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2016. – Vol. 4. – № 6. – P. 463–472. – DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00096-5.

51. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* Type b Disease in Children in the Era of Conjugate Vaccines: Global, Regional, and National Estimates for 2000–15 / B. Wahl, K. L. O'Brien, A. Greenbaum [et al.] // *The Lancet Global Health*. – 2018. – Vol. 6. – № 7. – P. e744–e757. – DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X.

52. Etiology and Impact of Coinfections in Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia / V. G. Nolan, S. R. Arnold, A. M. Bramley [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 218. – № 2. – P. 179–188. – DOI: 10.1093/infdis/jix641.

53. *Mycoplasma pneumoniae* Infections, 11 Countries in Europe and Israel, 2011 to 2016 / M. L. Beeton, X. S. Zhang, S. A. Uldum [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2020. – Vol. 25. – № 2. – Art. 1900112. – DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.2.1900112.
54. The Epidemiology of Paediatric *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in North China: 2006 to 2016 / L. W. Gao, J. Yin, Y. H. Hu [et al.] // *Epidemiology and Infection*. – 2019. – Vol. 147. – Art. e192. – DOI: 10.1017/S0950268819000839.
55. Yamazaki, T. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Japan and Therapeutic Strategies for Macrolide-Resistant *M. pneumoniae* / T. Yamazaki, T. Kenri // *Frontiers in Microbiology*. – 2016. – Vol. 7. – Art. 693. – DOI: 10.3389/fmicb.2016.00693.
56. Внелегочные проявления инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, у детей / Н. И. Колганова, Д. Ю. Овсянников, А. Е. Ангел [и др.] // *Детские инфекции*. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 45–51. – DOI: 10.22627/2072-8107-2024-23-2-45-51.
57. A Comparative Study of General and Severe *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children / S. Yang, S. Lu, Y. Guo [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2024. – Vol. 24. – Art. 449. – DOI: 10.1186/s12879-024-09340-x
58. Molecular and Clinical Characteristics of Severe *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children / C. Yan, G. Xue, H. Zhao [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2019. – Vol. 54. – № 7. – P. 1012–1021. – DOI: 10.1002/ppul.24327.
59. Severe *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia Requiring Intensive Care in Children, 2010–2019 / K. L. Lee, C. M. Lee, T. L. Yang [et al.] // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2021. – Vol. 120. – № 1. – P. 281–291. – DOI: 10.1016/j.jfma.2020.08.018.
60. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America / J. S. Bradley, C. L. Byington, S. S. Shah [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2011. – Vol. 53. – № 7. – P. e25–e76. – DOI: 10.1093/cid/cir531.

61. British Thoracic Society. Paediatric Community Acquired Pneumonia [Electronic resource] // British Thoracic Society. – URL: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/clinical-resources/paediatric-community-acquired-pneumonia/> (дата обращения: 18.05.2025).

62. IAP Standard Treatment Guidelines 2022 / ed. by R. Remesh Kumar, V. H. Ratageri, P. Gupta. – New Delhi : Jaypee Brothers Medical Publishers, 2023. – 1076 p. – ISBN 978-93-5465-651-4.

63. Asociación Española de Pediatría: official website. Community-Acquired Pneumonia [Electronic resource] – URL: https://static.aeped.es/10_neumonia_adquirida_comunidad_2f27bdb3fd.pdf (дата обращения: 18.05.2025).

64. Società Italiana di Pediatria: official website. La polmonite [Electronic resource] – URL: <https://sip.it/2020/01/10/la-polmonite/> (дата обращения: 18.05.2025).

65. Direção-Geral da Saúde: official website. Diagnóstico e Tratamento da Pneumonia Adquirida na Comunidade em Idade Pediátrica [Electronic resource] – URL: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2012/12/26/diagnostico-e-tratamento-da-pneumonia-adquirida-na-comunidade-em-idade-pediatria/> (дата обращения: 18.05.2025).

66. Leitlinie Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pCAP) [Electronic resource] / Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). – URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/048-013> (дата обращения: 18.05.2025).

67. Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Children (2013 Revision) (Part 1) / Respiratory Group, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, & Editorial Board of the Chinese Journal of Pediatrics // Chinese Journal of Pediatrics. – 2013. – Vol. 51. – № 10. – P. 745–752. – DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.10.006.

68. Interobserver Agreement in Interpretation of Chest Radiographs for Pediatric Community Acquired Pneumonia: Findings of the pedCAPNETZ-Cohort / G. M. Voigt, D. Thiele, M. Wetzke [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2021. – Vol. 56. – № 8. – P. 2676–2685. – DOI: 10.1002/ppul.25528.

69. Variability and Accuracy in Interpretation of Consolidation on Chest Radiography for Diagnosing Pneumonia in Children Under 5 Years of Age / G. J. Williams, P. Macaskill, M. Kerr [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2013. – Vol. 48. – № 12. – P. 1195–1200. – DOI: 10.1002/ppul.22806.

70. Interobserver Agreement in Assessment of Chest Radiographs for the Diagnosis of Pneumonia between Residents and Radiologists in a Pediatric Emergency Department: The Role of Patient and Resident Characteristics / T. Pelts-Shlayer, M. Benacon, Y. Glick [et al.] // *Israel Medical Association Journal*. – 2025. – Vol. 27. – № 3. – P. 147–152.

71. Lung Ultrasound for the Diagnosis of Pneumonia in Children: A Meta-Analysis / M. A. Pereda, M. A. Chavez, C. C. Hooper-Miele [et al.] // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 135. – № 4. – P. 714–722. – DOI: 10.1542/peds.2014-2833.

72. The Utility of Chest X-Ray and Lung Ultrasound in the Management of Infants and Children Presenting with Severe Pneumonia in Low-and Middle-Income Countries: A Pragmatic Scoping Review / S. Kazi, H. Hernstadt, Y. N. Abo [et al.] // *Journal of Global Health*. – 2022. – Vol. 12. – Art. 10013. – DOI: 10.7189/jogh.12.10013.

73. Can Lung Ultrasound Differentiate Between Bacterial and Viral Pneumonia in Children? / D. Malla, V. Rathi, S. Gomber [et al.] // *Journal of Clinical Ultrasound*. – 2021. – Vol. 49. – № 2. – P. 91–100. – DOI: 10.1002/jcu.22951.

74. Necrotizing Pneumonia in Children: Chest Computed Tomography vs. Lung Ultrasound / J. Carrard, S. Bacher, I. Rochat-Guignard [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2022. – Vol. 10. – Art. 898402. – DOI: 10.3389/fped.2022.898402.

75. Lung Ultrasound Features of Children with Complicated and Noncomplicated Community Acquired Pneumonia: A Prospective Study / A. M.

Musolino, P. Tomà, M. C. Supino [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2019. – Vol. 54. – № 9. – P. 1479–1486. – DOI: 10.1002/ppul.24426.

76. Utility of Induced Sputum in Assessing Bacterial Etiology for Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children / A. Green, J. L. Cockroft, R. A. Kaufman [et al.] // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. – 2022. – Vol. 11. – № 6. – P. 274–282. – DOI: 10.1093/jpids/piac014.

77. Evaluation of the Usefulness of Culture of Induced Sputum and the Optimal Timing for the Collection of a Good-Quality Sputum Sample to Identify Causative Pathogen of Community-Acquired Pneumonia in Young Children: A Prospective Observational Study / M. Ogawa, T. Hoshina, A. Abushawish [et al.] // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2023. – Vol. 56. – № 5. – P. 1036–1044. – DOI: 10.1016/j.jmii.2023.05.005.

78. Comparative Study of Diagnostic Efficacy of Sputum and Bronchoalveolar Lavage Fluid Specimens in Community-Acquired Pneumonia Children Treated with Fiberoptic Bronchoscopy / L. Wang, S. Lu, Y. Guo [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 23. – Art. 1. – DOI: 10.1186/s12879-023-08522-3.

79. *Streptococcus pneumoniae* Carriage, Serotypes, Genotypes, and Antimicrobial Resistance Trends among Children in Portugal, After Introduction of PCV13 in National Immunization Program: A Cross-Sectional Study / C. Candeias, S. T. Almeida, A. C. Paulo [et al.] // *Vaccine*. – 2024. – Vol. 42. – № 22. – Art. 126219. – DOI: 10.1016/j.vaccine.2024.126219.

80. Pneumococcal Carriage among Children in Low and Lower-Middle-Income Countries: A Systematic Review / E. S. F. Tvedskov, N. Hovmand, T. Benfield [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 115. – P. 1–7. – DOI: 10.1016/j.ijid.2021.11.021.

81. Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Healthy Children Aged Less than Five Years / M. Ceyhan, E. Karadag-Oncel, G. Hascelik [et al.] // *Vaccine*. – 2021. – Vol. 39. – № 15. – P. 2041–2047. – DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.03.028.

82. Specimen Collection for the Diagnosis of Pediatric Pneumonia / L. L. Hammitt, D. R. Murdoch, J. A. G. Scott [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 54. – № Suppl. 2. – P. S132–S139. – DOI: 10.1093/cid/cir1068.

83. Utility of Blood Culture among Children Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia / M. I. Neuman, M. Hall, S. C. Lipsett [et al.] // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 140. – № 3. – Art. e20171013. – DOI: 10.1542/peds.2017-1013.

84. Blood Culture in Evaluation of Pediatric Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Y. Iroh Tam, E. Bernstein, X. Ma [et al.] // *Hospital Pediatrics* – 2015. – Vol. 5. – № 6. – P. 324–336. – DOI: 10.1542/hpeds.2014-0138.

85. A Cost-Effectiveness Analysis of Obtaining Blood Cultures in Children Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia / A. L. Andrews, A. N. Simpson, D. Heine [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 2015. – Vol. 167. – № 6. – P. 1280–1286. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.09.025.

86. Measurement of Pneumococcal IgG Antibody, Carriage and Infection with *Streptococcus pneumoniae* in Children Under Five Years of Age with Acute Respiratory Infection in Niger / D. D. Ibrahim, S. Ousmane, K. Moumouniv[et al.] // *Journal of Infection and Public Health*. – 2017. – Vol. 10. – № 5. – P. 657–660. – DOI: 10.1016/j.jiph.2017.05.007.

87. *Mycoplasma pneumoniae* in Children With and Without Community-acquired Pneumonia. What do PCR and Serology Say? / A. R. Copete, C. Vera, M. Herrera [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2020. – Vol. 39. – № 7. – P. E104–E108. – DOI: 10.1097/INF.0000000000002636.

88. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the Upper Respiratory Tract of Symptomatic and Asymptomatic Children: An Observational Study / E. B. M. Spuesens, P. L. A. Fraaij, E. G. Visser [et al.] // *PLOS Medicine*. – 2013. – Vol. 10. – № 5. – Art. e1001444. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1001444.

89. Timing of Correct Parenteral Antibiotic Initiation and Outcomes from Severe Bacterial Community-Acquired Pneumonia in Children / J. A. Muszynski, N. L.

Knatz, C. L. Sargel [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2011. – Vol. 30. – № 4. – P. 295–301. – DOI: 10.1097/INF.0b013e3181ff64ec.

90. Association Between Initial Antibiotic Route and Outcomes for Children Hospitalized with Pneumonia / J. M. Cotter, I. Zaniletti, D. J. Williams [et al.] // *Journal of Hospital Medicine*. – 2024. – Vol. 20. – № 3. – P. 238–247. – DOI: 10.1002/jhm.13516.

91. Antibiotic Duration and Timing of the Switch from Intravenous to Oral Route for Bacterial Infections in Children: Systematic Review and Guidelines / B. J. McMullan, D. Andresen, C. C. Blyth [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16. – № 8. – P. e139–e152. – DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30024-X.

92. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н // Официальный интернет-портал правовой информации. [Электронный ресурс]. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202112180038> (дата обращения: 18.07.2025).

93. Comparative Effectiveness of Ceftriaxone Monotherapy and Combination Therapy with Clarithromycin in Pediatric Patients Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia: A Prospective Study / D. F. Nasir, D. A. Sher, D. R. Farrukh [et al.] // *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. – 2024. – Vol. 31. – № 7. – P. 1756–1765. – DOI: 10.53555/gxdb4245.

94. Comparative Efficacy of Beta-Lactams and Macrolides in the Treatment of Pediatric Pneumonia: A Systematic Review / D. Al Saeedy, S. W. Gillani, J. Al-Salloum [et al.] // *Current Pediatric Reviews*. – 2020. – Vol. 16. – № 4. – P. 307–313. – DOI: 10.2174/1871530320666200910105612.

95. Antibiotic Choice and Clinical Outcomes in Ambulatory Children with Community-Acquired Pneumonia / S. C. Lipsett, M. Hall, L. Ambroggio [et al.] //

Journal of Pediatrics. – 2021. – Vol. 229. – P. 207–215. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.10.005.

96. Effectiveness of β -Lactam Monotherapy vs Macrolide Combination Therapy for Children Hospitalized With Pneumonia / D. J. Williams, K. M. Edwards, W. H. Self [et al.] // JAMA Pediatrics. – 2017. – Vol. 171. – № 12. – P. 1184–1191. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.3225.

97. Challenges in the Treatment of Pediatric *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia / G. Ding, X. Zhang, A. Vinturache [et al.] // European Journal of Pediatrics. – 2024. – Vol. 183. – № 7. – P. 3001–3011. – DOI: 10.1007/s00431-024-05519-1.

98. Корнюшина, М.В. Молекулярно-генетическая характеристика *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных у детей с пневмониями / М. В. Корнюшина, Е. В. Бойцова // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3. – № 3. – С. 217–228.

99. The Treatment of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children / F. F. Dai, F. Q. Liu, X. Chen [et al.] // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. – 2021. – Vol. 46. – № 3. – P. 705–710. – DOI: 10.1111/jcpt.13331.

100. Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children / Y. S. Wang, Y. L. Zhou, G. N. Bai [et al.] // World Journal of Pediatrics. – 2024. – Vol. 20. – № 9. – P. 901–914. – DOI: 10.1007/s12519-024-00831-0.

101. Effect of Furosemide on Urinary Oxygenation in Patients with Septic Shock / E. A. Osawa, S. L. Cutuli, L. Bitker [et al.] // Blood Purification. – 2019. – Vol. 48. – № 4. – P. 336–345. – DOI: 10.1159/000501512.

102. Hypoxia, HIF, and Associated Signaling Networks in Chronic Kidney Disease / J. Liu, Q. Wei, C. Guo [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – Vol. 18. – № 5. – Art. 950. – DOI: 10.3390/ijms18050950.

103. Urinary Oxygenation as a Surrogate Measure of Medullary Oxygenation during Angiotensin II Therapy in Septic Acute Kidney Injury / Y. R. Lankadeva, J.

Kosaka, R. G. Evans [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2018. – Vol. 46. – № 1. – P. e41–e48. – DOI: 10.1097/CCM.0000000000002797.

104. Taylor, C.T. Regulation of Immunity and Inflammation by Hypoxia in Immunological Niches / C. T. Taylor, S. P. Colgan // *Nature Reviews Immunology*. – 2017. – Vol. 17. – № 12. – P. 774–785. – DOI: 10.1038/nri.2017.103.

105. Chen, Y. Hypoxia/HIF Modulates Immune Responses / Y. Chen, T. Gaber // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9. – № 3. – Art. 239. – DOI: 10.3390/biomedicines9030260.

106. Increased Levels of VEGF-A and HIF-1 α in Turkish Children with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever / M. Sefikogullari, A. Kaya, H. Aydin [et al.] // *Journal of Arthropod-Borne Diseases*. – 2017. – Vol. 11. – № 1. – P. 105–113. – DOI: 10.1155/2017/1436573.

107. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: State of the Art / G. Gulotta, G. Iannella, C. Vicini [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2019. – Vol. 16. – № 18. – Art. 3235. – DOI: 10.3390/ijerph16183235.

108. Chronic Intermittent Hypoxia in Obstructive Sleep Apnea: A Narrative Review from Pathophysiological Pathways to a Precision Clinical Approach / G. Labarca, J. Gower, L. Lamperti [et al.] // *Sleep and Breathing*. – 2020. – Vol. 24. – № 2. – P. 751–760. – DOI: 10.1007/s11325-019-01967-4.

109. Regulation of HIF-1 α Signaling and Chemoresistance in Acute Lymphocytic Leukemia Under Hypoxic Conditions of the Bone Marrow Microenvironment / O. Frolova, I. Samudio, J. Benito [et al.] // *Cancer Biology & Therapy*. – 2012. – Vol. 13. – № 10. – P. 857–866. – DOI: 10.4161/cbt.20837.

110. Analysis of HIF-1 α and Its Regulator, PHD2, in Retroperitoneal Sarcomas: Clinico-Pathologic Implications / J. H. Huang, F. S. Lee, T. L. Pasha [et al.] // *Cancer Biology & Therapy*. – 2010. – Vol. 9. – № 4. – P. 315–321. – DOI: 10.4161/cbt.9.4.10751.

111. Hammond, F.R. If It's Not One Thing, HIF's Another: Immunoregulation by Hypoxia Inducible Factors in Disease / F. R. Hammond, A. Lewis, P. M. Elks //

FEBS Journal. – 2020. – Vol. 287. – № 18. – P. 3907–3916. – DOI: 10.1111/febs.15453.

112. Perioperative Infections in Congenital Heart Disease / I. K. Murni, G. MacLaren, D. Morrow [et al.] // *Cardiology in the Young*. – 2017. – Vol. 27. – № S6. – P. S14–S21. – DOI: 10.1017/S1047951117002578.

113. Congenital Heart Disease: An Immunological Perspective / K. L. Singampalli, E. Jui, K. Shani [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – Art. 701375. – DOI: 10.3389/fcvm.2021.701375.

114. Значение иммунологического скрининга в прогнозировании инфекционных осложнений кардиохирургии / Е. А. Дегтярева, Б. М. Мвела, Д. А. Кудлай [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. – 2024. – Т. 103. – № 1. – С. 87–94. – DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-87-94.

115. Modified Duke/European Society of Cardiology 2015 Clinical Criteria for Infective Endocarditis: Time for an Update? / A. J. K. Pecoraro, P. G. Herbst, C. Pienaar [et al.] // *Open Heart*. – 2022. – Vol. 9. – № 1. – Art. e001856. – DOI: 10.1136/openhrt-2021-001856.

116. Metabolism of T Lymphocytes in Health and Disease / T. Gaber, Y. Chen, P. L. Krauß [et al.] // *International Review of Cell and Molecular Biology*. – 2019. – Vol. 342. – P. 95–148. – DOI: 10.1016/bs.ircmb.2018.06.002.

117. Krzywinska, E. Hypoxia, Metabolism and Immune Cell Function / E. Krzywinska, C. Stockmann // *Biomedicines*. – 2018. – Vol. 6. – № 2. – Art. 56. – DOI: 10.3390/biomedicines6020056.

118. An HIF-1 α /VEGF-A Axis in Cytotoxic T Cells Regulates Tumor Progression / A. Palazon, P. A. Tyrakis, D. Macias [et al.] // *Cancer Cell*. – 2017. – Vol. 32. – № 5. – P. 669–683.e5. – DOI: 10.1016/j.ccell.2017.10.003.

119. Immunological Biomarkers Identifying Natalizumab-Treated Multiple Sclerosis Patients at Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy / F. Serana, M. Chiarini, A. Sottini [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. – 2014. – Vol. 277. – № 1–2. – P. 6–12. – DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.09.008.

120. T Cell Receptor Excision Circles are Potential Predictors of Survival in Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients with Acute Myeloid Leukemia / A. Söderström, S. Vonlanthen, K. Jönsson-Videsäter [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – Art. 919671. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.919671.

121. Clinical Characteristics of Severe Community-Acquired Pneumonia in Children with Virus Mono-Detection Versus Co-Detection with Bacteria / Q. Chen, Y. Zheng, H. Wang [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2025. – Vol. 25. – Art. 130. – DOI: 10.1186/s12890-025-03591-3.

122. Ruan, J. Clinical Differences Between *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia and *Streptococcus pneumoniae* Pneumonia: A Case Control Study / J. Ruan, Z. Fu, L. Ying // *Frontiers in Pediatrics*. – 2024. – Vol. 12. – Art. 1409687. – DOI: 10.3389/fped.2024.1409687.

123. Sheehan, D.D. Pulmonary Implications of Pediatric Spinal Deformities / D. D. Sheehan, J. Grayhack // *Pediatric Clinics of North America*. – 2021. – Vol. 68. – № 1. – P. 239–259. – DOI: 10.1016/j.pcl.2020.09.012.

124. Community-Acquired Pneumonia Hospitalization among Children with Neurologic Disorders / A. J. Millman, L. Finelli, A. M. Bramley [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 2016. – Vol. 173. – P. 188–195.e4. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.02.049.

125. Comparative Analysis of the Clinical Characteristics of Severe *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia and Severe Bacterial Pneumonia in Children / J. Liu, B. Bao, T. Zhang [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2025. – Vol. 25. – Art. 439. – DOI: 10.1186/s12887-025-05804-4.

126. Pei, H. Predictive Clinical Indicators of Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children: A Retrospective Cohort Study / H. Pei, H. Luo // *Medicine*. – 2024. – Vol. 103. – № 34. – Art. e39375. – DOI: 10.1097/MD.00000000000039375.

127. Improved Diagnostics Help to Identify Clinical Features and Biomarkers That Predict *Mycoplasma pneumoniae* Community-acquired Pneumonia in Children / P.

M. Meyer Sauter, S. Krautter, L. Ambroggio [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 71. – № 7. – P. 1645–1654. – DOI: 10.1093/cid/ciz1059.

128. Ding, L. Biomarkers Associated with the Diagnosis and Prognosis of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children: A Review / L. Ding, Y. Jiang // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2025. – Vol. 15. – Art. 1552144. – DOI: 10.3389/fcimb.2025.1552144.

129. Lee, K.H. The Role of Respiratory Viruses in the Etiology of Bacterial Pneumonia: An Ecological Perspective / K. H. Lee, A. Gordon, B. Foxman // *Evolution, Medicine, and Public Health*. – 2016. – Vol. 2016. – № 1. – P. 95–109. – DOI: 10.1093/emph/eow007.

130. Oliva, J. Viral and Bacterial Co-Infections in the Lungs: Dangerous Liaisons / J. Oliva, O. Terrier // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13. – № 9. – Art. 1725. – DOI: 10.3390/v13091725.

131. Yun, K.W. Community-Acquired Pneumonia in Children: Updated Perspectives on its Etiology, Diagnosis, and Treatment / K. W. Yun // *Clinical and Experimental Pediatrics*. – 2024. – Vol. 67. – № 2. – P. 80–89. – DOI: 10.3345/cep.2022.01452.

132. Clinical Characteristics and Serum Inflammatory Markers of Community-Acquired *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children / F. Fan, J. Lv, Q. Yang, F. Jiang // *The Clinical Respiratory Journal*. – 2023. – Vol. 17. – № 7. – P. 607–617. – DOI: 10.1111/crj.13620.

133. Treatment Modalities for Fever Duration in Children with *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia / D. Kang, K. W. Yun, T. Lee [et al.] // *Scientific Reports*. – 2025. – Vol. 15. – Art. 14860. – DOI: 10.1038/s41598-025-99537-0.

134. The Transition from HIF-1 to HIF-2 During Prolonged Hypoxia Results from Reactivation of PHDs and HIF1A mRNA Instability / M. Jaśkiewicz, A. Moszyńska, J. Króliczewski [et al.] // *Cellular & Molecular Biology Letters*. – 2022. – Vol. 27. – Art. 109. – DOI: 10.1186/s11658-022-00408-7.

135. Corrado, C. Hypoxia and HIF Signaling: One Axis with Divergent Effects / C. Corrado, S. Fontana // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 16. – Art. 5611. – DOI: 10.3390/ijms21165611.

136. Intermittent Hypoxia Enhances the Expression of Hypoxia Inducible Factor HIF1A Through Histone Demethylation / C. A. Martinez, Y. Jiramongkol, N. Bal [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2022. – Vol. 298. – № 11. – Art. 102536. – DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102536.

137. Impact of Cyclic Hypoxia on HIF-1 α Regulation in Endothelial Cells – New Insights for Anti-Tumor Treatments / P. Martinive, F. Defresne, E. Quaghebeur [et al.] // *FEBS Journal*. – 2009. – Vol. 276. – № 2. – P. 509–518. – DOI: 10.1111/j.1742-4658.2008.06798.x.

138. HIF-1 α Modulates Core Metabolism and Virus Replication in Primary Airway Epithelial Cells Infected with Respiratory Syncytial Virus / D. R. Morris, Y. Qu, A. Agrawal [et al.] // *Viruses*. – 2020. – Vol. 12. – № 10. – Art. 1088. – DOI: 10.3390/v12101088.

139. Oxygen-Independent Stabilization of Hypoxia Inducible Factor (HIF)-1 During RSV Infection / H. A. Haeberle, C. Dürrstein, P. Rosenberger [et al.] // *PLOS ONE*. – 2008. – Vol. 3. – № 10. – Art. e3352. – DOI: 10.1371/journal.pone.0003352.

140. Activation of Hypoxia Inducible Factor 1 Is a General Phenomenon in Infections with Human Pathogens / N. Werth, C. Beerlage, C. Rosenberger [et al.] // *PLOS ONE*. – 2010. – Vol. 5. – № 7. – Art. e11576. – DOI: 10.1371/journal.pone.0011576.

141. Hypoxia-Inducible Factor-1 α Exacerbates Immune Injury Induced by Influenza A Virus and Streptococcus pneumoniae Coinfection / Y. Wei, Z. Zhao, T. Wang [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2025. – Vol. 25. – Art. 1698. – DOI: 10.1186/s12879-025-12098-5.

142. Haase, V.H. Regulation of Erythropoiesis by Hypoxia-Inducible Factors / V. H. Haase // *Blood Reviews*. – 2013. – Vol. 27. – № 1. – P. 41–53. – DOI: 10.1016/j.blre.2012.12.003.

143. Correlation Between Changes in Haemorheology and the HIF-1/EPO Pathway in Children with *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia / B. Wang, J. Liu, L. J. Meng [et al.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2025. – Vol. 89. – № 4. – P. 348–355. – DOI: 10.3233/CH-252163.

144. Interrelation of Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha (HIF-1 α) and the Ratio Between the Mean Corpuscular Volume/Lymphocytes (MCVL) and the Cumulative Inflammatory Index (IIC) in Ulcerative Colitis / I. S. Poenariu, L. Boldeanu, B. S. Ungureanu [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11. – № 12. – Art. 3137. – DOI: 10.3390/biomedicines11123137.

145. Erythrocyte Indices and Response to Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors in Chronic Kidney Disease Patients with Renal Anemia: A Retrospective Study / K. Odajima, S. Arai, R. Kido [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2024. – Vol. 25. – Art. 423. – DOI: 10.1186/s12882-024-03877-4.

146. Research Progress of HIF-1 α on Immunotherapy Outcomes in Immune Vascular Microenvironment / S. Shi, X. Ou, C. Liu [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1549276. – DOI: 10.3389/fimmu.2025.1549276.

147. Hypoxia and Activation of Hypoxia Inducible Factor Alpha as Influencers of Inflammatory Helper T Cells in Autoimmune Disease - A Link Between Cancer and Autoimmunity / G. Almanzar, J. C. Alarcon, R. Garzon [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1633845. – DOI: 10.3389/fimmu.2025.1633845.

148. Tolerance Has its Limits: How the Thymus Copes with Infection / C. Nunes-Alves, C. Nobrega, S. M. Behar [et al.] // *Trends in Immunology*. – 2013. – Vol. 34. – № 10. – P. 502–510. – DOI: 10.1016/j.it.2013.06.004.

149. Infection-Associated Thymic Atrophy / M. Luo, L. Xu, Z. Qian [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 652538. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.652538.

150. IL-33 Induces Thymic Involution-Associated Naive T Cell Aging and Impairs Host Control of Severe Infection / L. Xu, C. Wei, Y. Chen [et al.] // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13. – Art. 6881. – DOI: 10.1038/s41467-022-34660-4.

151. Assessment of Thymic Output Dynamics After in utero Infection of Mice With Coxsackievirus B4 / A. Halouani, H. Jmii, G. Bodart [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 481. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.00481.
152. NK-Cells are Involved in Thymic Atrophy Induced by Influenza A Virus Infection / X. Duan, J. Lu, K. Zhou [et al.] // *Journal of General Virology*. – 2015. – Vol. 96. – № 11. – P. 3223–3235. – DOI: 10.1099/jgv.0.000276.
153. Bacterial Clearance Reverses a Skewed T-cell Repertoire Induced by Salmonella Infection / J. P. Leyva-Rangel, M. de Los Angeles Hernández-Cueto, C. S. Galán-Enríquez [et al.] // *Immunity, Inflammation and Disease*. – 2015. – Vol. 3. – № 3. – P. 209–223. – DOI: 10.1002/iid3.60.
154. Metabolic Rewiring Controlled by HIF-1 α Tunes IgA-Producing B-Cell Differentiation and Intestinal Inflammation / X. Meng, S. Asadi-Asadabad, S. Cao [et al.] // *Cellular & Molecular Immunology*. – 2025. – Vol. 22. – № 1. – P. 54–67. – DOI: 10.1038/s41423-024-01233-y.
155. Early B Lymphocyte Subsets in Blood Predict Prognosis in Sepsis / Y. Sun, Y. Lu, X. Pan [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1437864. – DOI: 10.3389/fimmu.2024.1437864.
156. Quantitative B-Lymphocyte Deficiency and Increased TCR $\gamma\delta$ T-Lymphocytes in Acute Infectious Spondylodiscitis / A. K. Haugaard, H. V. Marquart, L. Kolte [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – Art. 15174. – DOI: 10.1038/s41598-018-33318-w.
157. Thymus Activity Measured by T-Cell Receptor Excision Circles in Patients with Different Severities of Respiratory Syncytial Virus Infection / K. A. Gul, T. Sonerud, H. O. Fjærli [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 17. – Art. 18. – DOI: 10.1186/s12879-016-2148-0.
158. Early Peripheral Blood Lymphocyte Subsets and Cytokines in Predicting the Severity of Influenza B Virus Pneumonia in Children / L. Ma, J. Yan, W. Song [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2023. – Vol. 13. – Art. 1173362. – DOI: 10.3389/fcimb.2023.1173362.

159. Güven, D. The Diagnostic Value of Complete Blood Parameters in Determining the Severity of Community-Acquired Pneumonia in Children / D. Güven, F. M. Kışlal // *Journal of Health Sciences and Medicine*. – 2022. – Vol. 5. – № 6. – P. 1592–1599. – DOI: 10.32322/jhsm.1171374.

160. The Predictive Values of C-Reactive Protein-Neutrophil to Lymphocyte Ratio for the Risk of Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children: A Retrospective Cohort Study / X. Chen, S. Wang, H. Cai [et al.] // *Epidemiology and Infection*. – 2024. – Vol. 152. – Art. e158. – DOI: 10.1017/S0950268824001134.

161. Early, Persistent Lymphopenia Is Associated With Prolonged Multiple Organ Failure and Mortality in Septic Children / B. S. Podd, R. K. Banks, R. Reeder [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2023. – Vol. 51. – № 12. – P. 1766–1776. – DOI: 10.1097/CCM.0000000000005993.

162. Exploring the clinical value of procalcitonin, c-reactive protein, white blood cell count, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in the early diagnosis of bloodstream infections in children / Y. Li, M. Li, C. Lin [et al.]. // *BMC Pediatrics*. – 2025. – Vol. 25. – Art. 62. – DOI: 10.1186/s12887-025-05402-4.